Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Über dermatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Brandes
aus Berlin

1964

7875

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0091

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Über dermatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Brandes
aus Berlin

1964

R. UNIV. BIBLIOTHEK TÜBINGEN

Dekan: Professor Dr. Heinrich HARMS
1. Berichterstatter: Dozent Dr. Wilhelm ADAM
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. SCHNEIDER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Gewidmet
meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	NEUROLEPTICA	3
	A) Die Phenothiazine	3
	a) Phenothiazinderivate mit aliphatischer Seitenkette	3
	b) Phenothiazinderivate mit aromatscher Seitenkette	6
	I) Piperazinylphenothiazine	6
	II) Piperidylphenothiazine	9
	Nebenwirkungen der Phenothiazine	11
	Eigene Beobachtung	18
	B) Die Thioxanthene	21
	Nebenwirkungen der Thioxanthene	22
	C) Das Rauwolfia-Alkaloid	23
	Nebenwirkungen des Reserpins	24
III.	TRANQUILLIZER ODER OTARACTICA	26
	1. Meprobamat	26
	Nebenwirkungen des Meprobamat	27
	2. Diphenylmethanderivate (Hydroxyzin, Benactyzin, Captodiamin, Azacyclonol)	30
	Nebenwirkungen der Diphenylmethanderivate	33
	3. Methaminodiazepoxid (Librium)	33
	Nebenwirkungen des "Librium"	34
IV.	ANTIDEPRESSIVA	35
	1. Imipramin (Tofranil)	35

Seite

Nebenwirkungen des Imipramin 36

2. Phenylpiperidylessigsäureester (Ritalin) 36

Nebenwirkungen des "Ritalin" 37

3. Hydrazinderivate (Carboxazid, Iproniazid, Nialamid, Phenelzin-Sulfat, Phenylisopropylhydrazin) 37

Nebenwirkungen der Monoaminoxyldasehemmer 39

V. DISKUSSION DER NEBENWIRKUNGEN 41

VI. ZUSAMMENFASSUNG 45

VII. LITERATURVERZEICHNIS 47

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Die Psychopharmaka gehören mit zu den jüngsten Präparaten, die die pharmazeutische Industrie auf den Markt brachte; Sie haben sich aber verhältnismäßig rasch durchgesetzt und finden derzeit unter den verschiedensten Indikationen breite Anwendung.

Das erste Psychopharmakon, das synthetisch hergestellt wurde, war das Chlorpromazin (1952/53 durch Courvoisier u. Mitarb.). Es wurde bei der pharmakologischen Prüfung neuer Antihistaminika entdeckt. Mit seiner Einführung in die Klinik und den guten therapeutischen Erfolgen wurde die Grundlage für die weitere Synthese ähnlicher Substanzen gelegt. Es handelt sich bei den Psychopharmaka um Substanzen, die mehr oder weniger selektiv die psychischen Funktionen, insbesondere Stimmungslage, seelisches Verhalten und intellektuelle Leistungen beeinflussen.

Zu den psychotropen Pharmaka gehört auch ein Alkaloid der Rauwolfia serpentina, einer indischen Heilpflanze, die in der indischen Hausmedizin schon lange als Wahnsinnskraut ("Pagal-Ka-Dawa") bekannt war. Man hat die Alkaloide dieser Pflanze untersuchen und rein darstellen können, so daß heute die Therapie mit diesen Arzneimitteln leichter und besser überschaubar ist.

Wichtig ist es zu wissen, daß sich keines der neuen Psychopharmaka von den Barbituraten ableitet, so daß mit den Nebenwirkungen dieser Medikamente nicht gerechnet werden mußte. Außerdem fehlt den Psychopharmaka eine wichtige Eigenschaft der Schlafmittel: Sie führen nicht zu Suchterscheinungen. Lediglich beim Meprobamat wurden bisher in der amerikanischen Literatur (z.B. F. LEMERE) Suchterscheinungen bei einigen Patienten beschrieben, die dieses Medikament in sehr großen Dosen zu sich genommen hatten.

Bei der Durchsicht der Literatur läßt sich feststellen, daß der Name "Psychopharmakon" keineswegs schon eine feste Umgrenzung besitzt. So rechnet z.B. PFLANZ den Alkohol zu diesem Medikamenten, während andere z.B. WEIRICH; K. HEINRICH; Theo HOFFMANN; H. LINKE u. F. LABHARDT diese Grenzen wesentlich enger ziehen. Für diese Arbeit hat sich folgende Einteilung als zweckmäßig erwiesen:

1. NEUROLEPTICA
2. TRANQUILLIZER
3. ANTIDEPRESSIVA

Aber selbst diese Einteilung wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich gehandhabt. So rechnet der eine noch ein Präparat zu den Neuroleptica, das der andere schon zu den Tranquillizern oder Antidepressive rechnet. Diese verschiedenen Auffassungen beweisen an sich nur, daß man sich über die Wirkungen und verschiedenen Angriffspunkte der Substanzen noch nicht einig ist.

Für die Besprechung der dermatologischen Nebenwirkungen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, daß man die Präparate zu Gruppen ähnlichen chemischen Aufbaus zusammenfaßt. Man kann die Nebenwirkungen für diese Gruppen dann zusammenfassend behandeln.

Im folgenden werden also zunächst die zu einer Gruppe gehörenden Substanzen, dann chemische und physikalische Eigenschaften, klinische Effekte, worunter die Wirkungen verstanden werden sollen, und als eigenes Kapitel die dermatologischen Nebenwirkungen behandelt.

II. NEUROLEPTICA

Die Neuroleptica setzen den zentralnervösen Grundtonus, den psychischen Spannungsgrad herab. Sie beeinflussen ein bestimmtes Psychosyndrom im Verlaufe von Krankheiten verschiedener Pathogenese: So dämpfen sie z.B. psychomotorische Erregungen, affektive Gespanntheit, sowie Angstzustände und unterdrükken Wahrnehmungsstörungen sowie Wahngedanken, unabhängig davon, ob sie im Verlaufe einer Schizophrenie, einer endogenen Depression, einer Manie oder einer symptomatischen oder organischen Psychose auftreten. Sie besitzen einen mehr oder weniger ausgeprägten sedativen und psychischen Dämpfungseffekt, der nur anfangs, oder aber auch dauernd vorhanden sein kann. Außerdem hat ein Teil von ihnen, die Phenothiazinderivate, noch antihistaminartige Eigenschaften. Man rechnet zu den Neuroleptica die Phenothiazinderivate, die Thioxanthene sowie das Rauwolfiaalkaloid Reserpin.

A: DIE PHENOTHIAZINE

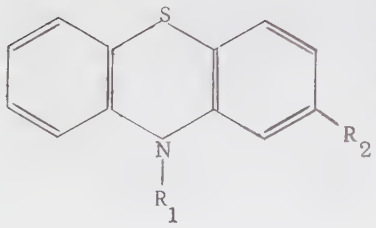
a) Phenothiazinderivate mit aliphatischen Seitenketten

Diese Präparate werden vor allem zur Bekämpfung expansiver Erregungszustände bei endogenen Psychosen und zur Dämpfung innerer Unruhe und Getriebenheit der Depressiven verwandt. Zu ihnen rechnen die folgenden Präparate:

1. Chlorpromazin, im Handel als Megaphen, Largactil, Hibernal, Thorazine, Propaphenin etc. erhältlich. Außerdem noch in vielen Kombinationspräparaten enthalten.
2. Promazin: Dieses ist unter den Handelsnamen Verophen, Protactyl, Spormie und Prazine eingeführt.
3. Trifluorpromazin, als Vesperin und Psyquil bezeichnet.
4. Levopromazin, das als Neurocil und Nozinan bekannt ist.
5. Diaethylaminoaethylphenothiazin, welches als Latibon im Handel erhältlich ist.

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Bei den Phenothiazinderivaten, die als Neuroleptica in Betracht kommen, wird am C-Atem 3 und dem im mittleren Ring stehenden N-Atom eine Seitenkette an Stelle des H-Atom substituiert.



Die Strukturformel des Phenothiazins sei nebenstehend wiedergegeben und die beiden Seitenketten mit R_1 und R_2 bezeichnet. Den oben aufgeführten Präparaten kommen dann die folgenden Formeln zu:

Name	R_1	R_2
Chlorpromazin N-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$	$-Cl$
Promazin N-(3-Dimethylaminopropyl)-phenothiazin	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$	$-H$
Trifluorpromazin 10-(3-Dimethylaminopropyl)-2-(trifluormethyl)-phenothiazin	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$	$-CF_3$
Levopramazin N-(3'Dimethylamino-2'-methyl-propyl)-3-methoxy-phenothiazin	$-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{CH}-CH_2-N(CH_3)_2$	$\underset{\displaystyle CH_3}{O}$
"Latibon" N-(2-Dimethylaminoaethyl)-phenothiazin	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$	$-H$

Zur weiteren Unterscheidung seien die Summenformeln, Molekulargewichte und Schmelzpunkte in einer Tabelle aufgeführt:

Name	Summenformel	Molekular-gewicht	Schmelzpunkt °C
Chlorpromazin	$C_{17}H_{19}N_2SCl$	355,2	180
Promazin	$C_{17}H_{20}N_2S$	284,3	155 - 158
Trifluorpromazin	$C_{18}H_{19}N_2SF_3$	352,3	174 - 172
Levopromazin	$C_{19}H_{22}N_2SO$	326,3	124 - 127
"Latibon"	$C_{18}H_{22}N_2S$	278,3	185

Das Chlorpromazin ist ein weißes, feines Pulver von bitterem Geschmack, das sich unter Lichteinwirkung verfärbt. Es ist gut löslich in Wasser, Chloroform, Aethanol und Methanol, dagegen unlöslich in Aether und Benzol. Das Promazin ist ebenfalls ein weißes, kristallines Pulver, das in Wasser und warmen Alkohol gut löslich, in Aether hingegen unlöslich ist. Das Trifluorpromazin, ein weißes Pulver, das bis zu 10 % löslich in Wasser, Aethanol und Aceton ist, ist unlöslich in Aether. Ebenfalls ein geruchloses, weißes, kristallines, nicht hygroskopisches Pulver ist das Levopromazin, das in Chloroform leicht löslich, in Aethanol schwer und in Wasser unlöslich ist. Das "Latibon" ist ein nahezu weißes, kristallines Pulver, das in Wasser, Alkohol und Chloroform löslich ist.

Klinische Effekte:

Das Chlorpromazin hat eine starke antipsychotische Wirkung, mit starkem anfänglichem Dämpfungseffekt und mittleren Dauerdämpfungseffekt. Es wirkt zentralsedativ-hypnotisch, antiemetisch und antikonvulsiv. Chlorpromazin wirkt auf die Wärmeregulation temperatursenkend und stoffwechselreduzierend. Es wirkt sympaticolytisch, vagolytisch und spasmolytisch. Seine zentralen Angriffspunkte sind noch unklar, doch wird angenommen, daß es die Erregbarkeit der Formatio reticularis herabsetzt.

Das Promazin hat geringe adrenolytische, sedative und antipsychotische Eigenschaften gemessen an denen des Chlorpromazins. Es besitzt einen starken initialen Dämpfungseffekt, der sich schnell verliert (also praktisch keinen Dauerdämpfungseffekt). Es ist indiziert bei psychomotorischen Erregungen, Angst und psychischen Spannungszuständen, depressiven und agitierten Verkrampfungen, leichteren Involutionspsychosen, vegetativ ausgelösten Organerkrankungen, zentralem Erbrechen und zur Sedierung vor diagnostischen Eingriffen.

Trifluorpromazin führt zu rascher Beruhigung ohne Bewußtseinstrübung, weder zu Übersedierung noch Übererregung. Es hat eine antiemetische Wirkung, dämpft die emotionelle Aktivität, nicht aber die intellektuelle Funktion; außerdem wirkt es im Sinne einer Stabilisierung psychovegetativer Regulationen.

Das Levopromazin hat gute antipsychotische Eigenschaften mit einem ungewöhnlich starken initialen und anhaltenden Dämpfungseffekt, der selbst den des Chlorpromazin überragt. Es hat außerdem starke Antihistaminwirkung, gute antiemetische und antikonvulsive Eigenschaften. Sodann wirkt es auch adrenolytisch, sympaticolytisch und spasmolytisch. Es wird zur Behandlung agitierter Depressionen, manischer Erregungen, sowie zur Behandlung von Erregungs- und Verwirrungszuständen bei Psychosen des schizophrenen Formenkreises verwandt. Weiterhin dämpft es vegetativ-thalamische Schmerzzustände.

Das "Latibon" hat starke parasympaticolytische und antikonvulsive Wirkungen, mittelstarke sedativ-hypnotische Wirkungen, temperatursenkende und stoffwechselsenkende, sowie schwache sympaticolytische, ganglioplegische und Antihistamin-Wirkungen.

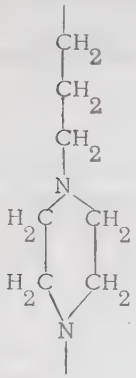
b) Phenothiazine mit aromatischen Seitenketten

I) Piperazinylphenothiazine

Diese Präparate werden vor allem bei der Behandlung der paranoiden Psychosen mit akustischen Halluzinationen verwandt. Sie unterscheiden sich von den vorgenannten Präparaten dadurch, daß sie in der Seitenkette R_1 einen Piperazinring eingelagert haben. Man rechnet zu ihnen die folgenden chemischen Verbindungen:

1. Perazin: im Handel als Taxilan (Versuchnummer P 725) erhältlich.
2. Prochlorperazin, als Nipodal, Compazine und Stemetil eingeführt.
3. Perphenazin, mit den Handelsnamen Decentan und Trilafon.
4. Thioparate, das als Dartal im Handel erhältlich ist.
5. Buturylperazin, das unter der Bezeichnung Randolectil geführt wird.

Chemische und physikalische Eigenschaften:



Wie bei den unter II. a) behandelten Phenothiazinderivaten handelt es sich auch bei den Piperazinylphenothiazinen um solche, bei denen am C-Atom 3 und am N-Atom im mittleren Ring substituiert wird. So werden die obigen Präparate durch folgende, aus der Tabelle ersichtliche Substituenten gewonnen. Allen ist gemeinsam, daß die Piperazingruppe an einer Butangruppe substituiert wird. Danach ergibt sich die folgende Grundformel des R_1.
Am Stickstoffatom des Ringes können weitere Gruppen substituiert werden.

Name	R_1	R_2
Perazin N-Methylpiperazinyl- N'-propyl-phenothiazin	$-(CH_2)_3\cdot[N_2(CH_2)_4]-CH_3$	$-H$
Prochlorperazin N-[8-(4'-Methylpiperazinyl-1')- propyl]-chlorphenothiazin	$-(CH_2)_3\cdot[N_2(CH_2)_4]-CH_3$	$-Cl$
Perphenazin 1-(2-Hydroxyaethyl)-4-[3-(3- chlor-10-phenothiazinyl)- propyl]-piperazin	$-(CH_2)_3\cdot[N_2(CH_2)_4]-CH_2-CH_2-OH$	$-Cl$
Thioparat 1-(2'-Essigsäureaethyl)-4-[3- (-chlor-10-phenothiazinyl- propyl]-piperazin	$-(CH_2)_3\cdot[N_2(CH_2)_4]-CH_2-CH_2-O-C(=O)-CH_3$	$-Cl$
Butyrylperazin N-[8-(4'-Methylpiperazinyl-1'-) -propyl]-3-butyrylphenothiazin	$-(CH_2)_3\cdot[N_2(CH_2)_4]-CH_3$	$-CO-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$

Beim Perazin handelt es sich um ein weißes kristallines Pulver, das in Aether und Alkohol leicht löslich ist und sich unter dem Einfluß von Licht rötlich bis leicht grau verfärbt.
Die unterschiedlichen Molekulargewichte, Summenformeln und Schmelzpunkte gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Name	Summenformel	Molekular-gewicht	Schmelzpunkt °C
Perazin	$C_{20}H_{25}N_3S$	339,9	55 - 57
Prochlorperazin	$C_{20}H_{24}N_3SCl$	357,5	ca. 220
Perphenazin	$C_{21}H_{26}N_3SClO$	414,5	
Thioparat	$C_{28}H_{28}N_3SCLO_2$	446,6	
Butyrylperazin	$C_{24}H_{31}N_3SO$	409,6	

Das Prochlorperazin wird in dimaleinsaurer Form als "Nipodal" folgendermaßen beschrieben: Es handelt sich um ein feines oder schwach körniges, weisses bis schwach gelbliches, kristallines Pulver, das praktisch geruchlos und nicht hygroskopisch ist. Es ist in Wasser schlecht löslich (weniger als 0,1 % bei 20°C), ebenso in absolutem Aethanol und Methanol. In Aether, Benzol und Chloroform ist es unlöslich.
Das Perphenazin, das als Base zur Herstellung von Dragées verwendet wird, ist ein weißes, kristallines, sowohl in Alkohol und Aether als auch in anorganischen und organischen Säuren lösliches, geruchloses Pulver. Das salzsaure oder phophorsaure Salz ist wasserlöslich.
Das Butyrylperazin ist ein gebliches Öl, das im Retortenkolben mit weitem Hals bei 195 - 210°C siedet. Es bildet mit Pikrinsäure ein Pikrat, das bei 215 - 217°C schmilzt.

Klinische Effekte:

Das Perazin hat sedierende Effekte ohne wesentliche hypnotische Wirkung; es bewirkt eine leichte Antriebsminderung und leichte emotionelle Indifferenz. Es

hat daneben eine beachtliche Antihistaminwirkung, zeigt spasmolytische Wirkungen, hemmt beide Anteile des vegetativen Nervensystems, das symphatische stärker als das parasymphatische. Es wirkt potenzierend auf Narcotica und Lokalanaesthetica.

Das Prochlorperazin zeigt einen raschen Wirkungseintritt und bewirkt zentralnervöse und psychomotorische Dämpfung mit Herabsetzung der Affektivität und des Antriebsgeschehens, sowie eine Verminderung der Spontanbewegungen. Es hat außerdem noch antiemetische und adrenolytische Eigenschaften.

Das Perphenazin zeigt in niedriger Dosierung eine stark dämpfende Wirkung auf Antrieb, Affektivität und psychomotorische Funktionen. Es hat einen schwachen anfänglichen Dämpfungseffekt und Dauerdämpfungseffekt. Die Funktionen des vegetativen Nervensystems werden kaum beeinträchtigt, Bewußtsein und Intellekt nicht getrübt.

Das Butyrylperazin zeigt eine starke zentrale Wirkung, es beseitigt innere Spannung, Erregung und Angst. Es ist indiziert bei nötiger allgemeiner Beruhigung von leichten Erregungs- und Spannungszuständen. Es zeigt antiemetische Wirkung.

II) Piperidylphenothiazine

Diese Präparate besitzen in der Seitenkette, die am N-Atom substituiert ist, einen Piperidinring. Sie haben im Vergleich zum Chlorpromazin weniger stark ausgeprägte Wirkungen, vor allem auf das Zentralnervensystem, so daß sie auch in der ambulanten Praxis verwendet werden können. Zu ihnen gehören die folgenden Präparate:

1. Mepazin: Es ist im Handel als Pacatal, Pecazine oder Lacumin erhältlich.
2. Thioridazin; das als Melleril oder in Form der Melleretten angeboten wird.
3. Piperydylchlorophenothiazin: Dieses Derivat wird zur Zeit noch untersucht (Versuchsnummer NP-207).

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Der verschiedenartige chemische Aufbau dieser Präparate geht aus der Tabelle hervor. In der folgenden Aufstellung werden die zur Unterscheidung wichtigen Summenformeln und die Molekulargewichte dieser Verbindungen aufgeführt.

Name	R_1	R_2
Mepazin N-Methylpiperidyl-(3)-methyl-phenothiazin		-H
Thioridazin 3-Methyl-mercapto-10-[2'-(N-methylpiperidyl-<2"})-aethyl-(1')-]-phenothiazin		
NP-207 N-Methylpiperidyl-(3)-aethyl-chlorophenothiazin		-Cl

Name	Summenformel	Molekular-gewicht
Mepazin	$C_{19}H_{22}N_2S$	311,0
Thioridazin	$C_{21}H_{26}N_2S$	371,7
NP-207	$C_{20}H_{25}N_2S$	326,1

Klinische Effekte:

Das Mepazin besitzt einen geringen antipsychotischen und zentralen Dämpfungseffekt, eine zusätzliche "atosilähnliche" vagolytische Wirkung, hat geringe lokalanaesthetische Wirkung, hemmt die emotionelle Erregung und schwächt audiogene Krämpfe ab. Es setzt die Erregbarkeit der peripheren Nerven herab, potenziert Hypnotica, Narcotica, Lokalanaesthetica und adrenolytische Medikamente.

Das Thioridazin hat sich bei endogenen Psychosen bewährt; es zeigt gute antipsychotische Eigenschaften, hat aber nur geringe zentral dämpfende oder somnogene Eigenschaften.

Nebenwirkungen der Phenothiazine

Die dermatologischen Nebenwirkungen der Phenotiazine kann man bisher in die folgenden vier Gruppen einteilen:

1. pharmakodynamische Nebenwirkungen
2. allergische Nebenwirkungen
3. Kontaktdermatitiden
4. Lichtdermatitiden

1. Pharmakodynamische "Nebenwirkungen"

Da ist die des öfteren beschriebene Trockenheit des Mundes nach Gebrauch des Chlorpromazins und Promazins. V. DITFURTH führt diese Trockenheit auf die Sekretionshemmende Wirkung des Chlorpromazins zurück. SCHÄPPERLE und SCHINDEWOLF, die bei zwei von 65 mit Promazin behandelten Patienten auch diese Trockenheit beobachteten, führen sie ebenfalls auf die hemmende Wirkung des Promazins auf die Speicheldrüsen zurück. GÄDE und HEINRICH, sowie v. DITFURTH weisen darauf hin, daß diese Symptome nur so lange gesehen wurden, als diese Medikamente noch in Tablettenform gegeben wurden. Als später die Dragées in den Handel kamen, sind diese Erscheinungen nicht mehr beobachtet worden. Gelegentlich kam es zu einer Reizung der trockenen Schleimhaut, was aber auch bei Verabreichung der Dragées nicht mehr gesehen wurde. Weiterhin wurde von verschiedenen Autoren Ikterus gesehen, der zum Teil mit Pruritus verbunden war. Dabei handelt es sich nach SUSSMANN und SUMMER; L.E. HOLLISTER; v. DITFURTH um einen Verschlußikterus. SUSSMANN und SUMMER beschreiben einen Fall, bei dem sich bei einer 53-jährigen Frau zwei Tage nach der Gabe von 50 mg Chlorpromazin ein schmerzloser Ikterus mit Pruritus entwickelte. Bei der Wiederholung der Therapie mit Chlorpromazin kam es zu einem Rezidiv. Die beiden Autoren nehmen an, da der Verschlußikterus innerhalb so kurzer Zeit auftrat, daß die Patientin schon früher durch ein chemisch verwandtes Medikament sensibilisiert wurde ("cross-sensitisation"). Auch K.H. SCHULZ berichtet, daß er in seinem Krankengut bei der Behandlung mit dem Chlorpromazin zwischen 0,8 % und 1,4 % seiner Patienten ebenfalls einen Verschlußikterus bekamen, der zum Teil noch von Juckreiz begleitet war.

H. LAUTER nimmt an, daß dem Phenothiazinikterus ein allergisches Geschehen zugrunde liege, da für die Annahme einer direkten Lebertoxität der Phenothiazine kein Anhaltspunkt gegeben ist. Die Pathogenese ist bisher unzureichend geklärt, man bezeichnet diese Affektion als einen intrahepatischen Verschlußikterus, gekennzeichnet durch biliäre Stase und biliäre Thromben in den Leberkapillaren.

2. Allergische Nebenerscheinungen

In einer tabellarischen Zusammenstellung erwähnt K. HEINRICH, daß es beim Chlorpromazin und Trifluorpromazin gelegentlich, beim Levopromazin, Perazin, Butyrylperazin und Prochlorperazin selten zu Exanthemen kommt. LAUTER gibt in seiner umfangreichen Untersuchung über die Wirkung der Phenothiazine an, daß diese zu allergischen Hauterscheinungen führen. Welcher Art sind nun diese Exantheme und welche sind allergischer Natur?
Von G. BAHRS wird betont, daß man nur solche zu den allergischen Nebenwirkungen rechnen kann, die bei den Kranken, die das Medikament intern erhielten, nach spätestens der zweiten Behandlungswoche, oft aber schon wesentlich früher auftreten. Erscheinungen von Ekzemcharakter legen stets den Verdacht einer externen Sensibilisierung vom Typ der Kontaktdermatitis nahe. Bei den von den einzelnen Autoren beschriebenen Dermatosen sind alle Formen und Erscheinungsbilder dermatologischer Efflorescenzen erwähnt. So haben MARGOLIS, BUTLER und FISCHER bei 7 von 53 Patienten (= 13,2 %) bei der Chlorpromazintherapie maculo-papulöse, erythematöse, pruriginöse Dermatosen gesehen, die sich auf dem Rumpf und an den Extremitäten entwickelten, aber das Gesicht, die Schleimhäute und die Handflächen und Fußsohlen nicht betrafen. In 5 Fällen war ein Ekzem von Anfang an generalisiert, in zwei Fällen war es zunächst lokalisiert, breitete sich dann aber über die oben erwähnten Regionen aus. Von MULLINS, COHEN und FARRINGTON, die 47 Fälle eines morbiliformen, erythematösen Exanthems, 7 Urticaria Fälle, 2 Fälle mit petechialen Blutungen und ein bullöses Exanthem nach Chlorpromazin mitteilen, wird hervorgehoben, daß sich diese Ausschläge nur dann zeigen, wenn die Tagesdosis 400 - 600 mg/die erreicht. Sie erwähnen weiter, daß bei vielen ihrer Patienten im Sommer entzündliche Krankheitsprocesse zu sehen waren, die besonders die Schweißdrüsen betrafen. Bei den meisten dieser Schweißdrüsenabzesse handelte es sich um solche vom miliarcrystallinen Typ, bei einigen schienen die Infiltrate aber auch tiefer zu liegen. GOLDMANN schreibt, daß er bei 8 % seiner Patienten dermatologische Nebenerscheinungen in Form von urticariellen, morbilliformen und scarlatiniformen Ausschlägen gesehen habe, die gelegentlich mit Oedemen des Gesichts und der Beine verbunden waren. Dagegen wird von BERNSTEIN und KLOTZ angegeben, daß nach ihrer Beobachtung die Rate der Nebenerscheinungen erheblich unter dem von vielen Autoren zwischen 7,5 und 14,0 % angegebenen Prozentsatz liege.
Von SCHÄPPERLE und SCHINDEWOLF wird eine urticarielle Hauteruption nach der Injektion von 25 mg Promazin berichtet. Ebenfalls eine Urticaria, die erst nach 5 x 25 mg Promazin auftrat, wird von USDIN erwähnt, der

gleichzeitig darauf hinweist, daß man bei zwei weiteren Patienten wegen "dermatologischer Nebenwirkungen" die Promazintherapie abbrechen mußte.
ENSS, HARTMANN, HIPPIUS und RICHTER beobachteten bei der Perazintherapie, daß bei einigen Kranken chronische Ekzeme exacerbarierten, bei zwei Kranken aber auch ein akutes Ekzem auftrat. WRIGHT sah bei zwei mit Perphenazin behandelten Patienten eine Urticaria, bei zwei weiteren erythematöse, maculöse Exantheme und bei vier mit Prochlorperazin behandelten Patienten ebenfalls erythematöse, maculöse Exantheme auftreten. KINNROSS-WRIGHT, der 38 Patienten mit Perphenazin behandelte, sah einmal eine Dermatitis. ERNST und SNYDER, die 201 Patienten ebenfalls mit Perphenazin behandelten, teilen mit, daß sie als dermatologische Nebenwirkungen vereinzelt Urticaria sahen. FREISIG und LANDMANN sahen vereinzelt Exantheme und Pruritus bei solchen Patienten, die sie mit Perphenazin behandelten. Diese hatten aber zum Teil schon früher andere "Tranquillizer" bekommen.
HIOB beschreibt eine Dermatitis, die mit starkem Juckreiz verbunden war und am 12. Behandlungstage auftrat, sowie ein bei einer zweiten Patientin nach 25 Tagen Chlorpromazintherapie auftretendes Gesichtsoedem, das zum Abbrechen der Kur zwang. Gesichtsoedeme werden weiterhin mitgeteilt von GÄDE und K. HEINRICH; HIOB und HIPPIUS; sowie von L.E. HOLLISTER. Weiterhin teilt ARGELANDER mit, daß bei drei seiner Patienten mehrere Tage nach Kurbeginn Oedeme auftraten, in einem Fall mit einer Gewichtszunahme von 6 kg; eine Nephritis konnte ausgeschlossen werden. Diese Oedeme heilten allerdings spontan wieder ab. Generalisierte Exantheme werden weiterhin noch beschrieben von E. SCHMIDT in Form eines generalisierten, urticariellen Exanthems, das bei einer Allergikerin auftrat.
Von H.E. LEHMANN werden bei 13 % der Patienten allergische Erscheinungen angegeben in Form von Urticaria. V. DITFURTH gibt bei zwei seiner 165 Fälle ein urticarielles Exanthem an. Sehr unangenehm für die Kranken ist der des öfteren auftretende Juckreiz, der z.B. von TÖLLE bei 4 seiner 167 mit Perazin behandelten Patienten beobachtet wurde und in einem Falle mit einem Erythem verbunden war. Von BERNSTEIN und KLOTZ wird mitgeteilt, daß unter ihrem entsprechend behandelten Krankengut in 4 % der Fälle Pruritus auftrat, der allerdings trotz Weiterbehandlung nach einiger Zeit wieder abklang.
Von weiteren Autoren wird berichtet, daß man die Chlorpromazintherapie im Falle des Auftretens von Exanthemen nur so lange unterbrechen muß bis diese abgeheilt sind; manchmal die Behandlung aber gar nicht unterbrechen mußte, da die Exantheme unter der Weiterbehandlung zum Abheilen kommen. Es sind dabei keine Rezidive beobachtet worden. So berichtet F. LABHARDT, daß bei Patienten, die urticarielle und papulöse, teils generalisierte, teils lokalisierte Exantheme zeigten, ja selbst bei solchen mit Gesichtsoedemen, diese Ausschla-

ge bei Weiterbehandlung abzuheilen pflegten. WACHSMUTH behandelte, nachdem die Exantheme abgeheilt waren, wieder mit Chlorpromazin weiter, ohne daß er Rezidive beobachten konnte. Ebenso betonen GÄDE und K. HEINRICH, daß die bei ihrer Behandlung aufgetretenen Hautausschläge trotz Weiterbehandlung mit 400 mg/die abgeheilt sind. PELLERAT, BOURGEOIS und RIVES haben 98 Patienten, die auf Chlorpromazin mit einem Exanthem reagiert hatten, nach ihrer Entlassung weiter untersucht und dabei festgestellt, daß alle rezidivfrei waren und ihren Beruf wieder ausüben konnten.

Eine weitere, des öfteren zu beobachtende Nebenwirkung sind die athrombocytopenischen Purpuraformen; also solche Formen, die nicht auf eine erhöhte Kapillarmeabilität zurückzuführen sind. So beschreibt E. MARLEY den Fall einer 63jährigen Frau, die wegen Depressionen mit Chlorpromazin behandelt wurde. Nach 27tägiger Behandlung, während der sie im ganzen 4.800 mg bekommen hatte, wurde bei ihr auf dem Fußrücken und an den Vorderseiten der Unterschenkel symmetrische Purpura gesehen, die mit einem Erythem auf dem Handrücken und den unteren distalen Dritteln der Extensorenseite verbunden war. Außerdem wurde Petechien an den Subconjunktiven des linken oberen Augenlides beobachtet. Sie wurden aber nicht im Mund und an der Retina gesehen. Das Blutbild war bis auf eine Eosinophilie, was ja auf eine Allergie hinweisen kann, normal. Die Blutungs- und Gerinnungszeit war ebenfalls nicht krankhaft verändert, ebenso wie der Prothrombinspiegel 100 % betrug. Das Chlorpromazin wurde abgesetzt, die Purpura heilte innerhalb von 8 Tagen ab. Da sich der Zustand der Patientin erneut verschlechterte, wurde wieder Chlorpromazin gegeben und nach 33 Tagen (= 7,300 mg) kam es zu einem Rezidiv der Purpura auf beiden Fußrücken und an beiden Beinen.

SHADON, DAVIS und HAIN beschreiben einen Fall von Purpura nach Chlorpromazin, der sich wesentlich früher entwickelte. Allerdings wurde hier das Medikament injiziert. Die Purpuraflecken wurden 5 Tage nach Kurbeginn, nachdem im ganzen 11 Injektionen mit zusammen 275 mg verabreicht worden waren, gesehen und bedeckten die Lippen, das Gesicht, den Nacken, die Brust, das Abdomen und die oberen Extremitäten. An den Beinen wurde keine Purpura beobachtet. Nach 5 Tagen klangen die Beschwerden ab. Es wurde innerhalb von 16 Tagen in 17 Injektionen 425 mg Chlorpromazin appliziert und dann für weitere 6 Monate täglich 100 mg in Tabletten gegeben, ohne daß es zu einem Rezidiv kam. Von mehreren Autoren wird hervorgehoben, daß wesentlich mehr Frauen allergisch auf die Phenothiazinderivate reagieren als Männer. So haben HIOB und HIPPIUS eine Statistik veröffentlicht, nach der bei den Patienten 13,9 % Frauen, aber nur 2,7 % der Männer befallen waren, während beim Krankenpflegepersonal - also bei den Kontaktdermatitiden - 60 % weibliche und nur 10 % männliche Pflegepersonen mit Dermatitiden beobachtet wurden. Auch von WACHSMUTH wird diese Beobachtung bestätigt.

3. Kontaktdermatitiden

Die bei weitem ernsteren Nebenwirkungen sind die Kontaktdermatitiden, die beim Pflegepersonal, den Ärzten und Apothekern, sowie bei Industriearbeitern gefunden werden. Die Kontaktdermatitiden entwickeln sich wesentlich später als die bisher beschriebenen allergischen Nebenwirkungen. Man kann diese meist erst nach 8 bis 10 Wochen, während deren Kontakt mit dem Medikament bestanden hat, finden.

Die Kontaktdermatitiden haben eine geradezu kennzeichnende Lokalisation: Sie kommen nämlich an den Stellen vor, die mit dem Medikament in Berührung kommen konnten; So werden die Ausschläge besonders an den Händen, wobei die Handteller und Fingerspitzen meist verschont bleiben, in den Fingerspalten, an den Beugeseiten der Arme, am Hals und im Gesicht und hier besonders in der Periorbitalgegend beobachtet.

Während bei den exanthematischen Körperreaktionen die Läppchenteste in der Regel negativ sind, sind diese bei den Kontaktdermatitiden positiv. Die Reaktion kann innerhalb von 24 - 72 Stunden erscheinen, worauf besonders SCHULZ, WISKEMANN, WULF und BAHRS hingewiesen haben. SERVILLE gibt einen ausführlichen Bericht über seine Krankheitsfälle. Dabei handelt es sich um 12 Kontaktdermatitiden, von denen 7 zu Beginn teilweise nässende Erytheme und Bläschen an den Fingerspitzen, die restlichen fünf ähnliche Erscheinungen im Gesicht, besonders um die Augen und den Mund zeigten. Die akute Reaktion ging dann in eine trockene schuppende Dermatitis über, die vollständig abheilte, wenn die Kranken den Umgang mit Chlorpromazin mieden. Es kam aber sofort zu einem Rezidiv, nachdem die frühere Tätigkeit wieder aufgenommen wurde. Als einer Krankenschwester von einer Patientin eine Tablette ins Auge geworfen wurde, kam es nach 9 Stunden zu einer Rötung und nach 19 Stunden war das ganze Gesicht geschwollen, und ein Auge durch Lidoedeme verdeckt. Ein sogenanntes Quincke'sches Oedem wird von JAEGER und CHAMPIUS mitgeteilt, das bei einer 40jährigen Frau, die Chlorpromazin für Injektionen als Pulver verarbeitet, trotz ausreichender Schutzmaßnahmen und Tragen von Gummihandschuhen auftrat. Es entstand eine oedematöse Schwellung des rechten Augenlides, die mit Synpen und Calzium behandelt wurde; die Arbeit wurde allerdings nicht unterbrochen, und es kam so einige Tage später zu einer ausgedehnten oedematösen Schwellung des ganzen Gesichtes. CORDERO, MOLINA und VIVOT sahen bei 4 ihrer 230 Krankenpfleger, die täglich mit Chlorpromazin arbeiteten, ein Kontaktekzem auftreten. Es handelte sich dabei um Erytheme, oft verbunden mit Oedemen und um teils schuppende teils zunächst vesiculöse Dermatitiden, die mit Juckreiz verbunden waren und sich im Gesicht, an den Händen und den Fingern lokalisierten. Bei erneuter Exposition nach Abheilung kommt es

zum Rezidiv innerhalb von 24 Stunden. Läppchenteste mit Chlorpromazin waren positiv. Von CASALA und MENDOZA wird berichtet, daß sich bei denjenigen Krankenschwestern, die viel mit Chlorpromazin zu tun hatten, in vielen Fällen eine ausgesprochene Überempfindlichkeit in Form von Oedemen in der Gegend der Augenbrauen, allgemeinen Juckreiz und Erythemen bemerkbar machte. Ein geringer Teil der Schwestern reagierte auch auf das Promazin mit Kontaktdermatitiden, z.T. waren die Schwestern gegen beide Mittel sensibilisiert. ENSS, HARTMANN, HIPPIUS und RICHTER, die sich ausgiebig mit dem Perazin und dessen Nebenwirkungen beschäftigen, sahen beim Pflegepersonal selten Nebenwirkungen. GOODMANN und CAHN sahen bei einer 31-jährigen Laborantin, die in einem pharmakologischen Experiment täglich mit dem NP-207 (Piperydylchlorophenothiazin) arbeitete, zunächst nach 3 Wochen ein Erythem an beiden Händen auftreten, das mit Pruritus verbunden war. Aus diesem Erythem entwickelte sich dann ein schwerer ekzematöser Ausschlag, der die palmare und dorsale Fläche der Finger und Hände bis zum Handgelenk bedeckte. Dieses Ekzem blieb bei Weiterarbeit bestehen und besserte sich erst nach Arbeitsunterbrechung und 10wöchiger Behandlung. YANG beobachtete 8 Fälle einer Kontaktdermatitis bei Arbeitern, die mit der Herstellung von Chlorpromazin beschäftigt waren. Ebenfalls Kontaktekzeme bei der Herstellung von Phenothiazinen wurden von KRISTANOV, KONSTANTINOV und TONKIN gesehen. Daß nicht nur beim Krankenpflegepersonal und sonstigen Personen, die einen exogenen Kontakt mit den Phenothiazinen haben, sondern auch bei den mit Chlorpromazin behandelten Patienten Kontaktdermatitiden auftreten können, wird von HIOB und HIPPIUS erwähnt. Sie vertreten die Auffassung, daß man bei zwei Kranken, bei denen die Hautsymptome erst ungewöhnlich spät auftraten, nämlich nach 8 bzw. 10 Wochen, Kontaktdermatitiden annehmen muß. Die Autoren deuten diese Fälle so, daß bei den Injektionen vermutlich Chlorpromazinlösung verschuttet wurde.

4. "Lichtdermatitiden"

Die Phototoxität gehört zu den nicht allergischen Nebenwirkungen, die sich sowohl beim Menschen, als auch beim Tier erzeugen lassen, wenn man genügend große Mengen des Medikaments und des Lichtes mit der auslösenden Wellenlänge auf die Haut bringt. Demnach sind zwei Dinge für die phototoxischen Reaktionen charakteristisch und erforderlich: 1. eine photosensibilisierende Substanz (= Photosensibilisator) auf der Epidermis (in der Cutis) und 2. Licht mit denjenigen Wellenlängen, die vom Sensibilisator absorbiert werden.
Die photoallergischen Reaktionen dagegen sind keine normalen, obligatorischen Reaktionen, die bei allen Individuen auftreten können; sondern

solche Reaktionen, die nur bei einigen, nämlich den sensibilisierten Personen zustande kommen. Die Photoallergien treten erst nach einer Inkubationszeit von einer bis zu mehreren Wochen auf. Sie lassen sich aber, wenn der Patient erst einmal sensibilisiert worden ist, innerhalb einiger Stunden reproduzieren. Über die photodynamische Wirksamkeit der Phenothiazinderivate sind umfangreiche Untersuchungen von P. SCHÖN, Kl. ZINGELL und WULF vorgenommen worden. WULF stellte im Paramaecientest fest, daß Chlorpromazin und Promethazin noch in einer Verdünnung von 1:10 000 000, daß "Latibon" noch in einer Verdünnung von 1:100 000 000 und daß das Mepazin sogar noch in einer Verdünnung von 1:1 000 000 000 photodynamisch wirksam sind. Das Absorptionsspektrum für Chlorpromazin z.B. hat seine Maxima bei 2 500 Å - 2 600 Å und bei 3 000 Å - 3 100 Å. Da die Exantheme nur bei Sonnenbestrahlung, aber auch nur in Gebieten, deren Luft nicht zu sehr durch Schmutzpartikelchen verunreinigt ist, auftreten, folgern CAHN und LEWY, daß das Licht der Wellenlänge zwischen 3 025 Å und 2 968 Å ein Auslösungsfaktor ist. BERNSTEIN, BRUNSTING, PETERSEN und SCHWARZ, die auch während der Chlorpromazinbehandlung photodynamische Reaktionen sahen, testeten ihre Patienten und stellten dabei fest, daß sich diese Reaktionen reproduzieren ließen, wenn sie mit dem Lichte einer Bogenlampe bestrahlten, die Licht mit Wellenlängen von weniger als 3 100 Å ausstrahle, während keine Reaktionen hervorgerufen werden konnten, wenn das Licht der Bogenlampe durch ein Corningglasfilter gefiltert wurde. Dieses Filter absorbiert alles Licht mit einer kleineren Wellenlänge als 3 100 Å. Von W. BURCKHARDT werden folgende zwei Fälle mitgeteilt: Bei zwei Krankenschwestern, die mit Chlorpromazin arbeiteten, entstand ein Erythem im Gesicht, im Halsausschnitt, an den Handrücken und den Vorderarmen, wenn sie sich dem direkten Sonnenlicht aussetzten. Läppchenteste waren schwach positiv und erst, wenn die Stelle bestrahlt wurde, kam es zu einer intensiven Reaktion. Weitere Erscheinungen dieser Art wurden von SCHULZ, WISKEMANN und WULF mitgeteilt, bei deren Patienten es sich wiederum um Krankenschwestern handelte. Auch PELLERAT, BOURGEOUIS und RIVES berichten über ähnliche Fälle. Diese Reaktionen sind nicht mehr auslösbar, wenn die Krankenschwestern längere Zeit keinen Kontakt mit dem Medikament mehr hatten. KENT, der sechs Patienten mit Thioridazin behandelte, beobachtete bei dreien nach zehn Tagen eine Lichtempfindlichkeit (light sensitization) die mit periorbitalen Oedemen verbunden war. Dem klinischen Bild nach konnten sie nicht von einer Chlorpromazinlichtempfindlichkeit getrennt werden. Alle Patienten hatten früher keine Allergie gezeigt. BONNET, DARVIN und COULIER teilen mit, daß sie bei einer ihrer Patientinnen, die durch Chlorpromazin sensibilisiert worden war, eine bullöse Eruption auf der von der Sonne belichteten Hautseite sahen. Lichtdermatitiden nach Chlorpromazin, die bei den mit diesem Medikament behandelten Kranken beobachtet wurden, werden von

CAHN und LEWY beschrieben. Die Exantheme, es kommen solche vom erythematösen und papulösen Typ vor, entwickeln sich schon kurze Zeit, nachdem sich die Kranken im Sonnenlicht aufgehalten hatten und beginnen mit Juckreiz, der allerdings bald vergeht. Die folgenden Ekzeme entwickeln sich an den unbedeckten Körperpartien und kommen nur nach starker Belichtung vor. Bei einigen Kranken, die das Medikament in der nachfolgenden Zeit, nachdem das Ekzem abgeheilt war, wieder nahmen, kam es im folgenden Jahr zu einem Rezidiv, während es bei Kranken, die das Medikament in den letzten 11 Monaten nicht mehr genommen hatten, zu keinem Rezidiv kam. Ähnliche Fälle werden von weiteren Autoren, so z.B. von MARGOLIS, BUTLER und FISCHER; MULLINS, COHEN und FARRINGTON; De BOUCAUD, TEXIER und TOURNIAL, sowie von GOLDMANN mitgeteilt.

Eigene Beobachtung

Im folgenden Abschnitt sei eine charakteristische eigene Beobachtung aus dem Krankengut der Universitätsnervenklinik Tübingen* mitgeteilt.

Sch., G. Krankenblatt Nr. 1066/1958

Vorgeschichte: Die 37jährige Patientin erkrankte plötzlich am 20. 7., nachdem sie sich einige Tage unruhig gefühlt hatte. Sie wies die Symptome eines schweren katatonen Erregungszustandes auf.

Psychiatrischer Befund: Die Patientin war bei der Aufnahme am 20. 7. erregt und voller Beziehungs- und Bedeutungserlebnisse und halluzinierte lebhaft.

Therapie und Verlauf: Ab 23. wird sie mit "Megaphen", "Valanin" und "Atosil" sowie "Luminal" behandelt. Unter dieser Therapie tritt rasch Ruhe ein. Am 6. 8. wird das "Megaphen" durch "Phasein" ersetzt, da sich ein beginnendes "allergisches Ekzem" zeigt. Ab 11. 8. bessert sich dieses Exanthem; dafür aber zeigt sich am 13. 8. wieder ein schweres, hochgradig erregtes katatones Bild. Daraufhin wird die Patientin nun noch zusätzlich mit Electroschocks behandelt. Am 23. 8., nachdem das Exanthem abgeklungen ist, wird eine zusätzliche Insulinbehandlung vorgenommen. Am 30. 9. wird sie entlassen, da sie frei von psychiatrischen Symtomen und krankheitseinsichtig ist. Sie bleibt in ambulanter Behandlung.

---

* Direktor: Professor Dr. med. Walter Schulte. Für die Erlaubnis zur Benutzung des Krankenblattes Nr. 1066/1958 danke ich herzlich.

Dermatologischer Verlauf

Am 6. 8. beginnendes Exanthem, das am 8. 8. in eine zunehmende generalisierte Dermatitis mit starker Schwellung des Gesichtes übergeht. Am 10. 8. ist die Patientin schwer krank, sie hat Fieber, in der Nacht kommt es zum Glottisoedem. Am 11. 8. wird durch einen Konsilarius der Universitätshautklinik Tübingen* ein Arzneimittelexanthem auf "Megaphen" festgestellt. Eine kombinierte externe und interne Therapie (u.a. Calcium, Kreislaufmittel) wird eingeleitet. Am 23. 8. ist das Exanthem abgeklungen.

Am 3. 12. erlitt die Patientin einen Rückfall des katatonen Anfalles. Da sie sich auf einer Reise befand, wurde sie in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert. Hier wurde sie ebenfalls mit "Megaphen" behandelt und zeigte wieder eine allergische Reaktion. Das "Taxilan" (chemisch: Perazin), durch das das "Megaphen" ersetzt wurde, wurde vertragen.

Die erste geschilderte Nebenwirkung der Phenothiazine war die des öfteren zu beobachtende Trockenheit des Mundes. Man kann diese nicht als eine eigentliche Nebenwirkung bezeichnen, da die Minderung der Speichelsekretion nach lokalem Kontakt von Phenothiazinen mit der Mundschleimhaut eine charakteristische Eigenschaft dieser Arzneimittel ist. Für die lokale Wirkung spricht, daß diese Nebenwirkung nur nach Verabfolgung von Phenothiazin in Tablettenform, nicht jedoch nach Injektion entsprechender Arzneimittel, auftritt. Somit haben diese Medikamente nur dann eine stärkere sekretionshemmende Wirkung auf die Speicheldrüsen der Mundschleimhaut, wenn es zu einem Kontakt kommt. Dementsprechend werden die Nebenwirkungen der geschilderten Art auch bei peroraler Phenothiazinzufuhr nicht beobachtet, wenn die Medikamente in dragierter Form verabreicht werden. Somit muß man sagen, daß Entzündungen der Mundschleimhaut, die auf vorherige Trockenheit derselben zurückzuführen sind, keine primären, sondern sekundäre Folgen einer Phenothiazinbehandlung sind.

Weiterhin wird auch der Verschlußikterus erwähnt, der aber nach einigen Tagen wieder verschwindet. Für die dermatologische Praxis ist der dabei zu beobachtende Pruritus deshalb von Bedeutung, weil er unter Umständen ein prämonitorisches Symptom der Arzneimittelunverträglichkeit darstellt. Bei zutreffender

---

*Damaliger Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. vet. h.c. Dr. med. h.c. Heinrich Gottron.

Deutung dieses Symptoms und sorgfältiger Kontrolle weiterer Arzneimittelzufuhr können unter Umständen schwere Folgen vermieden werden. Man muß aber auch daran denken, daß der Pruritus gegebenenfalls ein Schockfragment sein kann.

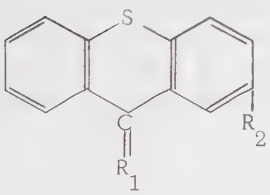
Bei allergischen Reaktionsformen an der Haut gegen die Phenothiazine werden erwartungsgemäß alle Formen kutan-vasculärer Erscheinungen mitgeteilt. In dem oben berichteten Falle ist nicht nur die Heftigkeit der Körperantwort in Form eines lebensbedrohlichen Glottisoedems von Bedeutung, sondern auch die Tatsache, daß die allergisch-hyperergische Pathogenese durch spätere Reexposition bewiesen wurde. Demgegenüber ist von epicutanen Testproben bei diesen exanthematischen Erscheinungen keine Aussage über die materia peccans zu erwarten, da der Reaktionsort, nämlich der Gefäßbindegewebeapparat der Kutis, mittels der Testprobe nicht erreicht werden kann. Da auf die Megaphenzufuhr fast alle Patienten erst nach einer gewissen längeren Zeit, der "Inkuvationszeit" von mindestens einer Woche allergisch reagierten, kann man nicht annehmen, daß sie schon vorher von einem ähnlichen Stoff sensibilisiert worden waren. In unserem Fall wurde nach der "Megaphen"-Dermatitis das "Taxilan", das ja auch ein Phenothiazinderivat (Perazin) ist, ohne weiteres vertragen.

Besondere Beachtung verdient die Gruppe der Kontaktdermatitiden, die ja vor allem zu Beginn der Phenothiazintherapie sehr gehäuft auftraten. Kontaktdermatitiden entwickeln sich erst nach längerem Kontakt mit dem Medikament, sind dann aber ausgesprochen hartnäckig und gewöhnlich nur dadurch zu beseitigen, daß der Kranke jeden Kontakt mit der Noxe meidet. So wird beschrieben, daß sich Kranke, die einmal eine Kontaktdermatitis auf Phenothiazin bekommen hatten, nicht mehr in einem Raum aufhalten konnten, in welchem Phenothiazine aufbewahrt wurden, ohne ein Rezidiv ihrer Erkrankung zu bekommen. Weiterhin wird berichtet, daß wesentlich mehr Frauen als Männer, prozentual gerechnet, von Kontaktdermatitiden befallen wurden. Ob das den wahren Verhältnissen entspricht, ist recht zweifelhaft, denn in einer Nervenklinik werden gerade die Phenothiazine weit mehr auf der Frauen- als auf der Männerstation gebraucht. Somit kommen auch mehr Krankenschwestern als Pfleger mit diesem Medikament in Berührung, was natürlich zur Folge hat, daß dann auch mehr weibliche Personen erkranken. Um eine genaue prozentuale Verteilung festzustellen, müßte man vergleichen, die Anzahl der auf den einzelnen Stationen behandelten Patienten, die Anzahl des Pflegepersonals und die Menge der verabfolgten Medikamente. Es ist sehr erfreulich, daß die Kontaktdermatitiden nach Einführung der Dragées erheblich zurückgingen. Gefährdet sind jetzt noch vor allem die mit der Herstellung der Arzneimittel und mit dem Herrichten von Injektionen betrauten Berufe.

Die bei den Phenothiazinen beobachteten "Lichtdermatitiden" sind sicherlich allergischer Natur. Wären sie toxisch, wie es von einigen Autoren versucht wird nachzuweisen, so müßten sie bei allen Personen auftreten, die Gelegenheit hatten, sich lange genug dem Phenothiazinkontakt und der entsprechenden Lichtbestrahlung auszusetzen. Die bisherige Erfahrung zeigt aber, daß nur bei wenigen einem verhältnismäßig geringen Prozentsatz mit Phenothiazinen Behandelten Lichtdermatitiden auftraten. Bei den meisten handelt es sich um solche Patienten, die exogen sensibilisiert worden sind.

B: DIE THIOXANTHENE

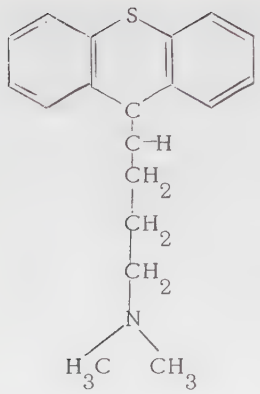
Bei diesen Substanzen wurde das Stickstoffatom im mittleren Ring des Phenothiazins durch ein Kohlenstoffatom ersetzt, so daß die Grundformel, die nebenstehend aufgezeichnet ist, erhalten wurde. Durch die beiden freien Valenzen am C-Atom, die an das erste C-Atom der Seitenkette gebunden werden, ist eine cis- und eine trans-Form möglich. Bei der eingehenden pharmakologischen Untersuchung hat sich ergeben, daß nur die trans-Form als Neurolepticum wirksam ist. Bisher ist nur die folgende Verbindung in den Handel gekommen:



1. Chlorprothixin: welches im Handel als Truxal und Taractan erhältlich ist.

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Dem Chlorprothixin kommt die nachfolgende Strukturformel zu. Es ist chemisch gesehen das α-2-Chlor-9-(3'-dimethylaminopropyliden)-thioxanthen, trans. Ihm kommt die Summenformel $C_{18}H_{18}Cl.N.S$ zu; es hat ein Molekulargewicht von 315,87 und sein Schmelzpunkt liegt bei 97 - 98°C. Die Substanz wird in



Form des Hydrochlorid und Acetat verwendet. Beide sind wasserlöslich und in wässrigen Lösungen stabil.

Klinische Effekte:

Die Angriffspunkte des Chlorprothixin liegen vorwiegend in den zentralen Schalt- und Koordinationszentren der subcorticalen Hirnsubstanz. Es beseitigt Erregung, Agressivität, Angst, Unruhe und Schlaflosigkeit jeden Schweregrades im Verlaufe psychischer und somatischer Erkrankungen. Es hat allgemeine sedierende Eigenschaften und zeigt einen antipsychotischen Effekt (z.B. beeinflußt es das halluzinatorische und paranoide Wahnerleben). Die antidepressive Wirkung erstreckt sich sowohl auf agitierte wie gehemmte bzw. kataton-stupöse Erscheinungsbilder. Das Chlorprothixin setzt den Tonus des vegetativen Nervensystem herab, wirkt antispasmodisch, antiemetisch und antipruriginös. Es lindert Schmerzzustände, außerdem potenziert es die Wirkung der Hypnotica, Analgetica und Anaesthetica.

Nebenwirkungen der Thioxanthene

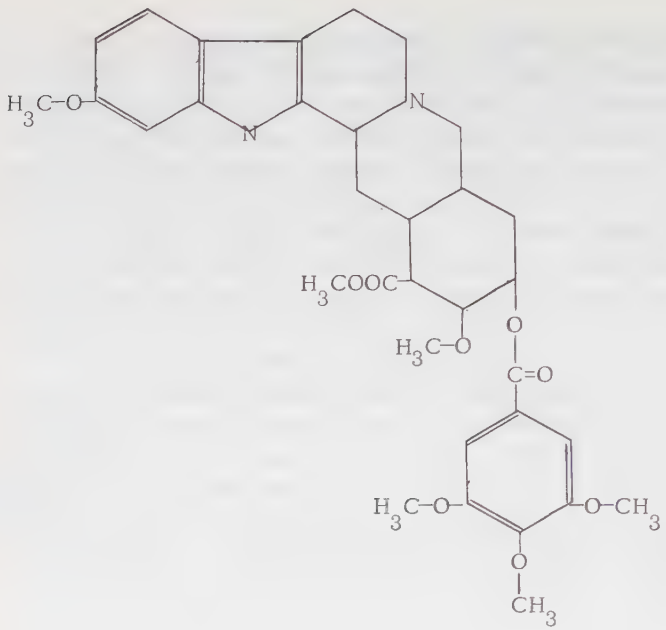
HEINRICH gibt in seiner Tabellarischen Übersicht an, daß beim Chlorprothixin selten Exantheme auftreten. FEER, Margrit FUCHS und STRÄSSLE, die achtundachtzig Patienten mit Chlorprothixin behandelten, stellten in einzelnen Fällen Trockenheit im Munde, Stomatitis und Knöcheloedem fest. Dagegen gibt SCHMALZL an, daß er bei 20 % seiner Patienten Trockenheit der Mundschleimhaut beobachtete. In keinem Fall mußte die Therapie unterbrochen werden. Oedeme werden ebenfalls von JAHNKE und le BEAU beschrieben. Sie sahen bei zwei Patientinnen einige Stunden nach intravenöser Injektion von Chlorprothixin massive oedematöse Schwellungen des Armes mit Blaßfärbung und flächenhaften Blutaustritten unter der Haut. RAVEN sah bei 7 von seinen 400 Patienten, die er

mit dem Medikament behandelte, allergische Hautreaktionen. Von diesen Patienten handelte es sich bei dreien mit Sicherheit um Allergiker. Bei vier Patienten mußte das Chlorprothixin abgesetzt werden, bei den restlichen drei konnte mit reduzierter Dosis weitergearbeitet werden. Auch ARNOLD sah bei einem seiner Patienten, der gegen Chlorpromazin allergisch reagiert hatte, bei der Gabe von Chlorprothixin ein Ekzem auftreten. HOFFET und CORNU sahen ebenfalls bei einem Kranken ein allergisches Exanthem, das unter der Chlorprothixinbehandlung auftrat, können sich aber nicht sicher entscheiden, ob es auf dieses Medikament zurückzuführen ist. STÖWSAND beobachtete ein generalisiertes Arzneimittelekzem, das in der siebten Behandlungswoche auftrat; er war gezwungen, das Medikament abzusetzen.
Während fast alle der oben genannten Autoren berichten, daß sie bei ihrem Pflegepersonal keine Ekzeme wie beim Chlorpromazin gesehen haben, schildert ARNOLD einen solchen Fall. Bei einem Arzt, der auch schon gegen das Chlorpromazin allergisch reagiert hatte, trat ein Ekzem auf. Bei weiteren 9 Personen des Pflegepersonals, die vom Chlorpromazin ein Kontaktekzem bekommen hatten, konnten keine allergischen Erscheinungen gegenüber dem Thioxanthen festgestellt werden.

C: DAS RAUWOLFIA-ALKALOID

Die Rauwolfia war in Indien schon lange als "Pagal-Ka-Dawa" ("Wahnsinnskraut") bekannt. Von den vielen Alkaloiden, die man aus der Pflanze gewinnen konnte, hat sich das Reserpin als die neuroleptisch wirksamste Substanz erwiesen. In der Zwischenzeit konnte es auch synthetisiert werden.

Das Reserpin führt die Handelsbezeichnungen Serpasil, Rivasin und Sedaraupin. Außerdem ist es in der Zwischenzeit in vielen Präparaten mit anderen Neuroleptica kombiniert worden.



Chemische und physikalische Eigenschaften:

Beim Reserpin handelt es sich um ein Carboilin-Derivat. Zu diesen Substanzen gehören viele pharmakologisch wirksame Substanzen. Dem Reserpin kommt die oben stehende Strukturformel zu.

Klinische Effekte:

Das Wirkungsfeld des Reserpins ist gekennzeichnet durch zentrale sedativ-hypnotische Wirkung, Blutdrucksenkung, die meist mit mäßiger Atemhemmung verbunden ist, Bradykardie, Körpertemperatursenkung und Miosis. Es hat außerdem noch eine abführende Wirkung. Es zeigt einen mittleren Inital- und Dauerdämpfungseffekt.

Nebenwirkungen des Reserpins

Die beim Reserpin beschriebenen Nebenwirkungen sind selten. Am häufigsten treten flüchtige Erytheme im Gesicht und am Stamm, weniger an den Extremitäten auf. So beschreiben BERNSTEIN und KLOTZ, daß sie solche Hautrötungen

bei einigen ihrer Patienten sahen: Es handelte sich dabei um eine Dilatation der Haut- und Unterhautgefäße. Ebensolche Rötungen (flushing) werden auch bei NONCE, WILLIAM und RAPPAPORT erwähnt. Diese Autoren beobachteten dabei noch eine Hyperaemie der Conjunktiven und Schüttelfröste. Diese Symptome traten 1 Stunde nach Zuführung der Pharmaka auf. STIRSKA und STEPAN sahen bei einem kleinen Kind ein Erythem, das einen Tag bestehen blieb, nach Gabe des Reserpin. Weiterhin wird beschrieben, daß bei Patienten einige Stunden nach Gabe des Medikaments über brennendes und juckende Sensationen in den abhängigen Körperpartien geklagt wird. Dies wird vor allem von FLÜGEL hervorgehoben. BERNSTEIN und KLOTZ erwähnen, daß sie nur bei 12 von etwa 1000 mit Reserpin behandelten Patienten eine Urticaria sahen. Diese heilte ab, wenn man das Präparat absetzte; es kam aber immer zu einem Rezidiv, wenn man das Reserpin erneut gab. Von WRIGHT wurde nach Reserpintherapie ein erythematös-maculöses Erythem beobachtet. Eine weitere Nebenwirkung des Reserpins bei einer Psoriariskranken beschreibt ROSS. Bei dieser Patientin, die täglich 1 Tablette (0,25 mg) Reserpin bekam, entwickelte sich nach 6 1/2monatiger Therapie ein generalisiertes petechiales Exanthem, das nach Absetzen des Medikamentes abklang.

In der gesamten durchgesehenen Literatur finden sich keine Angaben über Kontaktekzeme oder Lichtdermatitiden, so daß angenommen werden kann, daß diese Nebenwirkungen beim Reserpin nicht auftreten.

III. TRANQUILLIZER ODER ATARACTICA

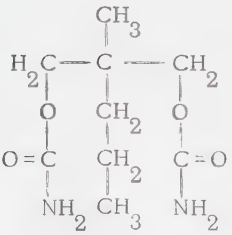
Bei diesen Präparaten handelt es sich um eine Gruppe von chemisch recht verschiedenen Präparaten, die - richtig dosiert - Spannungs- und Angstzustände beseitigen, ohne daß sie dabei einen hypnotischen Nebeneffekt zeigen. Sie beeinflussen nicht das Bewußtsein und erhalten die Denk- und Urteilsfähigkeit. Sie sollen an sich an gesunden Menschen die somatischen Auswirkungen der Angst, Spannung und innere Unruhe beseitigen.

Da es sich bei diesen Substanzen um chemisch vollkommen verschiedene Präparate handelt, ist es unmöglich, sie nach chemischen Gruppen zu ordnen. Es sollen deshalb die Präparate einzeln behandelt werden.

1. Meprobamat: es wird unter den Handelsbezeichnungen Miltaun (im Ausland Miltown), Cirpon, Aneural und Equanil geführt.

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Man kann das Meprobamat chemisch gesehen als Derivat des Propandiols, Urethans oder als Glycerinester auffassen. Da das Urethan schon lange als mildes Hypnotikum in Gebrauch ist, könnte man das Meprobamat als ein solches Derivat ansprechen. Dann kommt dem Meprobamat die nebenstehende Strukturformel zu. Es hat eine Summenformel von $C_9O_4H_{18}N_2$. Es ist ein weißes, kristallines Pulver, das einen charakteristischen Geschmack hat. Es hat einen geringen Geruch, ist schlecht in Wasser löslich, gut löslich in organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Säuren, Basen, woraus geschlossen werden kann, daß das Meprobamat im Verdauungskanal nicht gespalten wird.



Klinische Effekte:

Meprobamat wirkt psychisch beruhigend und entspannend, antikonvulsiv und erschlaffend auf die quergestreifte Muskulatur (Muskelrelaxans), wodurch auch die Atmung beeinflußt wird. Es behebt die physischen und psychischen Spannungen und Angst- und Erregungszustände verschiedener Ursache. Das Meprobamat wirkt

auf den Thalamus ein, im Sinne einer Hemmung der Impulse in den interneuralen Bahnen zwischen Cortex und Thalamus, wodurch der Eigenrhythmus des Thalamus wirksam wird. Der Thalamus ist das Koordinationszentrum für exterozeptive und propriozeptive Reize und ist wesentlich an der Formung von Affekten und seelischem Allgemeinbefinden beteiligt. Meprobamat wirkt nicht auf den Hypothalamus und die Substantia reticularis, die Zentren für die Beeinflussung des Symphaticus und Parasymphaticus.

Nebenwirkungen des Meprobamat

DICKEL und DIXON, die ein ausgesprochen großes Krankengut untersuchen konnten, fanden bei 96 ihrer 8200 Patienten allergische Phänomene und bei 76 toxische Schäden; die Autoren beschreiben aber leider diese Fälle nicht weiter, so daß über diese Nebenwirkungen nichts ausgesagt werden kann. Dermatologische Nebenwirkungen in Form der Urticaria bei neun Patienten konnte WRIGHT beobachten, ebenfalls eine Urticaria bei einem Neurastheniker stellte RUST fest. Bei einer ebenfalls ellergischen Patientin fanden auch LEIMGARDT und KITTEL eine Urticaria. Zwei weitere Fälle bei allergischen Patienten werden von EISENBERG berichtet, der eine Urticaria verbunden mit einem Oedem beobachten konnte. WRIGHT sah weiterhin bei der Meprobamattherapie 7mal erythematöse maculöse Exantheme, 4mal Purpura und 6mal ein Erythema exsudativum multiforme - artiges Exanthem.

Während die bisher beschriebenen Nebenwirkungen genaue Anganben über das zeitliche Auftreten nach der Zufuhr vermissen lassen, kann man bei den nun folgenden feststellen, daß es wohl drei Arten von Nebenwirkungen gibt, nämlich solche, die innerhalb weniger Stunden, solche, die innerhalb weniger Tage und solcher, die erst nach mehreren Wochen auftreten. Dabei sind aber auffallenderweise die auftretenden Bilder in der Regel nicht verschieden.

1) Innerhalb weniger Stunden auftretende dermatologische Nebenwirkungen:

FRIEDMANN und MARZELZAT teilen drei Fälle von toxischen Exanthemen nach Meprobamat mit, bei denen sich die Effloreszenzen innerhalb von Stunden entwickelten. Bei einem Patienten entwickelte sich nach 3 Stunden - es waren 400 mg Meprobamat gegeben worden - ein stark juckendes, scharf begrenztes maculöses Erythem an den Genitalien und der Innenseite der Oberschenkel. Nach Absetzen des Medikamentes kam es innerhalb von 3 Tagen zur Abheilung. Bei einem weiteren Patienten entstand nach 1 Stunden -

auch er hatte 400 mg Meprobamat bekommen - eine maculöse Purpura der Schamgegend, des Beckengürtels und der Ellenbeugen, außerdem bestand ein starker Juckreiz. Nach Abheilung wurde ein Expositionsversuch mit 200 mg Meprobamat vorgenommen, worauf es innerhalb von 4 Stunden zu einem Rezidiv kam. Die dritte Patientin bekam 800 mg des Medikamentes. Bei ihr entwickelte sich nach 6 Stunden eine akute erythematöse Dermatitis der rechten Brust, beider Achseln, des Rückens und der Genitalgegend. Diese Dermatitis ging bei der Abheilung in eine schuppende Dermatitis über. Nach 5 Tagen wurde der Kranken eine Testdosis von 400 mg gegeben, worauf sich die Dermatitis innerhalb von 3 Stunden an denselben Stellen wieder entwickelte. KOSITCHEK teilt einen Fall einer generalisierten Urticaria mit Schwellung aller kleinen Gelenke und unbeeinflußbaren Pruritus mit, die sich bei einem Patienten nach Gabe von 400 mg Meprobamat, nach 15 Minuten, entwickelte. Nachdem dieses abgeheilt war, nahm der Patient noch einmal 200 mg M. ein, worauf es zu einem schweren Rezidiv kam. KOSITCHEK teilt einen weiteren Fall mit: Dabei handelte es sich um ein schweres Erythem, das mit einer Urticaria und Pruritus, sowie geschwollenen Fingern und Knien einherging. Dieses Erythem entwickelte sich eine Stunde nachdem 400 mg M. genommen worden war. Zu einem generalisierten erythematösen, maculo-papulösen Exanthem, verbunden mit starkem Juckreiz, kam es ebenfalls bei einer Patientin, die 400 mg Meprobamat genommen hatte, innerhalb von einer Stunde, wie MCGEE mitteilt. STEVANOVIC berichtete über einen Fall, in dem sich nach 400 mg Meprobamat innerhalb von 4 Stunden ein fixes Arzneimittelexanthem mit Oedem der Beine entwickelte. Bei einer anderen Kranken kam es nach 6 Stunden zu einem juckenden erythematösen Exanthem, das sich nach Abheilen, durch eine erneute Gabe von Meprobamat reproduzieren ließ. STROUND beschreibt einen Fall, bei welchem sich nach 2 Tabletten Meprobamat innerhalb von 2 Stunden ein generalisierter Pruritus mit einem Erythem entwickelte, das sich nach Einnahme einer weiteren Tablette Meprobamat noch verschlimmerte. Auch DAVIS beschreibt dermatologische Nebenwirkungen nach diesem Präparat, die innerhalb weniger Stunden auftraten. Bei einem Patienten wurden 4 Stunden nach Einnehmen von 400 mg intensiver Pruritus der Beckenregion beobachtet, am nächsten Morgen zeigte sich im Bereich des Beckens und der Oberschenkel Purpura. Auch mit Jucken begannen nach 5 Stunden die Beschwerden bei einer Patientin, nachdem sie 400 mg Meprobamat genommen hatte. Am nächsten Tage zeigte sich ein deutliches Erythem der Beckenregion, der Achselhöhlen und der Brust. Diese Patientin war gegen Penicillin empfindlich. CARMEL und DANNENBERG berichten über drei Fälle von nicht-thrombopenischer Purpura, die bei den Patienten nach Einnehmen von 1 - 3 Tabletten Meprobamat auftrat. Auch von MOLDENHAUER wird ein Fall einer "allergischen

Hautreaktion" (ohne nähere Beschreibung) mitgeteilt, die sich nach einem Tage der Mepbrobamattherapie entwickelte, aber wieder rasch abklang. Von WEIREDE wird ein Fall eines generalisierten erythematösen Exanthems mit bevorzugter Lokalisation in den Beugeregionen und den intertriginösen Bereichen mitgeteilt, das nach der Gabe von 2 x 400 mg Meprobamat innerhalb von 24 Stunden auftrat.

2) Innerhalb einiger Tage auftretende dermatologische Nebenwirkungen:

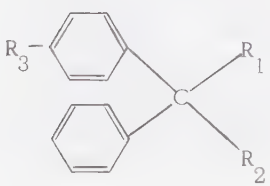
Dermatologische Nebenwirkungen, die erst nach mehreren Tagen Meprobamattherapie auftraten, wurden von mehreren Autoren berichtet: So sah GENTSCHY bei 2 seiner Patienten am 2. bzw. 3. Behandlungstag ein generalisiertes, juckendes, urticarielles Exanthem auftreten, das zum Absetzen des Präparates zwang. BRACHFIELD und BELL beschreiben den Fall einer Kranken, bei der sich einige Tage nach Einnehmen von Meprobamat eine schwere Stomatitis und Proctitis entwickelte. Bei erneuter Einnahme kam es zu einem schweren Rezidiv. DORN beschreibt einen Fall, bei dem nach Einnehmen von Meprobamat sich zunächst eine generalisierte fleckförmige Eruption entwickelte, die am nächsten Tag als kleinfleckige, generalisierte, stark juckende Urticaria mit Oedem der Augenlider beobachtet wurde. Nachdem das Medikament abgesetzt wurde, kam es zum Abklingen des Exanthems. Von BERNSTEIN und KLOTZ wird berichtet, daß sie bei der Abgabe von Meprobamat Urticaria und angioneurotische Oedeme, die mit lokaler und allgemeiner Schwellung und markierten Erythemen einhergingen, beobachteten, die nach dem 2. - 7. Tag des Therapiebeginns auftraten. Außerdem kam es bei nochmaliger Gabe zu Rezidiven. Auch KUHNE berichtet von "allergischen Exanthemen" bei zwei Kindern, die mit Meprobamat behandelt wurden. Von GOTTLIEB wird ein Fall von haemorrhagischer Purpura mitgeteilt, die sich bei einem Patienten nach 2 Tagen Meprobamatbehandlung entwickelte. Die Purpura bedeckte die Achseln, Brust, das Abdomen, die Arme, die inneren Oberschenkelseiten und die Beine. BECKER, FREDRICKS, SCHMIDT und TUURA fanden bei 10 ihrer Patienten Urticaria und angioneurotische Oedeme, die unter Meprobamattherapie innerhalb von 2 Tagen auftraten und in der Regel nach 5 bis 7 Tagen wieder abgeklungen waren. FALK teilt einen Fall einer generalisierten Purpura mit, die sich nach zwei Tagen auf der Leistengegend, der Analregion und den Gesäßbacken, sowie im Bereich des Halsausschnittes entwickelte. Bei diesem Patienten kam es nach Einnahme einer weiteren Tablette etliche Zeit später innerhalb einer Stunde zu einem generalisierten Pruritus. STROUND beobachtete am dritten Tage der Meprobamateinnahme ein generalisiertes Erythem mit intensivem Pruritus. Außerdem fand er bei einem weiteren Patienten, der an 2 aufeinander folgenden Tagen Mepro-

bamat genommen hatte, einige Tage später ein erythematöses, follikulär gebundenes, papulöses Exanthem. SELLING und ORLANDO sahen bei Patienten, die 4 Tage lang mit Meprobamat behandelt worden waren, Urticaria, während sie bei einem Patienten, der dieses Medikament eine Woche lang genommen hatte, ein angioneurotisches Oedem sahen. Von BECKER, FREDRICKS, SCHMIDT und TUURA wird ein typischer morbilliformer Hautausschlag einer Dermatitis medicamentosa, der nach einwöchiger Behandlung auftrat, berichtet. Ein ähnlicher Fall wird von FRIEDMANN und MARZELZAT mitgeteilt, die bei einem Patienten, der das Medikament ebenfalls für eine Woche genommen hatte, ein schwach-rotes, morbilliformes Exanthem fanden, das die Tendenz hatte, in große maculöse Flächen zusammenzufliessen und schließlich den Rücken, den Hals, die Oberschenkel und die obere Extremität, zum Teil auch die Handwurzeln bedeckte.

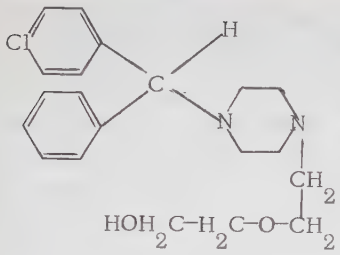
3) Nach mehreren Wochen auftretende dermatologische Nebenwirkungen:

Spätreaktionen, die erst einige Wochen nach Beginn der Meprobamattherapie auftraten, werden von mehreren Autoren beschrieben. MAHR sah bei 2 Patienten nach mehrwöchiger Behandlung urticarielle Hauterscheinungen. FRIEDMANN und MARZELZAT beschreiben, daß sich bei einer Patientin, die 4 x 100 mg Meprobamat/die bekam, am 16. Tage kleine Gruppen von veilchenblauen Macula auf dem mittleren Rücken entwickelten. Diese generalisierten und ordneten sich über den ganzen Körper in Form von Macula, Papula und kleinen Bläschen an und zeigten die Tendenz zusammenzufließen. Die Schleimhäute waren nicht betroffen. Nach der Abheilung kam es auf die erneute Einnahme von Meprobamat zu einem Rezidiv. Auch STROUN beobachtete Spätreaktionen an zwei Kranken, und zwar entwickelten sich die Erytheme bei beiden, nachdem sie das Medikament zwei Monate lang genommen hatten; in dem einen Fall trat es als multiformes Erythem mit Gesichtsoedem und morbilliformen Exanthem, in dem anderen nur als multiformes Erythem in Erscheinung.

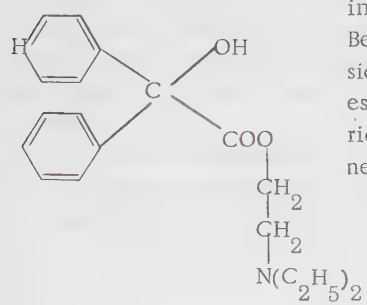
2. Diphenylmethanderivate: Hierzu gehören vier Medikamente, die sich alle durch einen chemisch gleichen Kern auszeichnen, der aus 2 an einem Methan substituierten Phenolringen besteht, wie das die nebenstehende Strukturformel zeigt. An den mit R_1, R_2 und R_3 bezeichneten Stellen wird jeweils eine Molekülgruppe substituiert, durch die sich die Präparate in ihrer pharmakologischen Wirkung unterscheiden sollen.



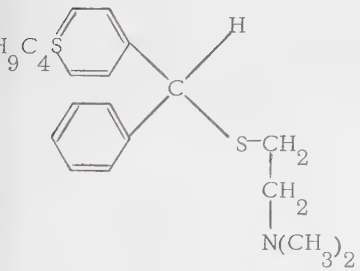
a) Hydroxyzin: es ist im Handel als Atarax erhältlich. Es handelt sich dabei um das 1-p-Chlorbenzhydryl-4-[2-(2-hydroxy)-aethyl]-diaethylen-diamin. Das sich im Handel befindliche Dihydrochlorid stellt ein in Wasser und Alkohol unlösliches, weißes kristallines Pulver dar, das einen Schmelzpunkt bei etwa 191 - 194°C hat.



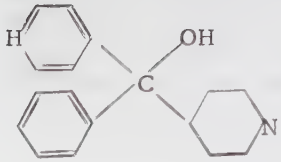
b) Benactyzin: Dieses Präparat befindet sich als Suavitil, Levol oder Procalm im Handel.
Bei diesem Diphenylmethanderivat handelt es sich um den Benzylsäure-diaethylaminoaethyl-ester. Das Präparat wird in Form des Hydrochlorids auf den Markt gebracht. Ihm kommt die nebenstehende Strukturformel zu.



c) Captodiamin: Es trägt die Handelsbezeichnung Covatix. Es handelt sich dabei um das 1-p-Butylmercaptodiphenyl-methyl-β-Dimethyl-aminoaethyl-sulfid. Auch das Captodiamin wird in den Tabletten als Hydrochlorid angeboten.



d) Azacyclonol: Dieses Präparat wird in den USA als Frenquel vertrieben. In Deutschland ist es bisher noch nicht auf dem Markt erschienen.



Es handelt sich dabei um das α-(4-Piperidyl)-benzhydryl. Auch das Azacyclonol wird in Form des Hydrochlorids in den Handel gebracht.

Klinische Effekte:

Das Hydroxyzin ist ein Ataraktikum mit guter zentral sedativer und sympathicolytischer Wirkung mit beträchtlicher therapeutischer Breite. Seine Angriffspunkte liegen möglicherweise an den Leit- und Umschlagsstellen zwischen Thalamus, Hypothalamus und Cortex. Es hat fernerhin eine schmerzstillende Wirkung, eine antiemetische und antikonvulsive Wirkung, eine hypnotischen Effekt, spasmolytische und Antihistaminwirkungen, sowie lokalanaesthetische und vasodilatorische Effekte und eine sehr stark potenzierende Wirkung auf Analgetica.

Das Benactyzin wirkt sedativ, hat sehr starke parasympathicolytische Eigenschaften und spasmolytische Wirkungen auf die glatte Muskulatur.

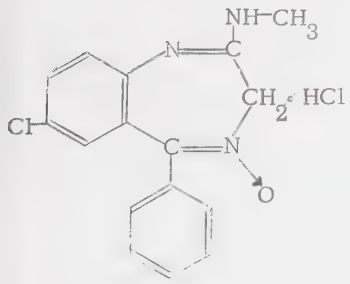
Das Captodiamin besitzt sedative, aber keine hypnotischen Wirkungen. Sein Angriffspunkt liegt wahrscheinlich in der Großhirnrinde, es zeigte keine Unterbrechung der langen interneuralen Bahnen, es zeigt auch keine neuroplegischen Effekte, wie das die Phenothiazine tun. Es wirkt spasmolytisch und hat eine potenzierende Wirkung auf Analgetica, Schlafmittel und Beruhigungsmittel. Es hat sich besonders für die Behandlung von Angst, innerer Unruhe und Gespanntheit bewährt.

Das Azacyclonol hat vor allem eine antihalluzinogene Wirkung. So vermag es vor allem Halluzinationen verschiedener Genese, so bei Schizophrenen, alkoholischen und anderen toxischen Halluzinosen und Delirien zu beeinflussen. Es kann dabei aber das psychische Zustandsbild nicht grundlegend verändern.

Nebenwirkungen der Diphenylmethanderivate

Von ROBINSON, ROBINSON und STRAHAN wird ein Fall mitgeteilt, in dem sich nach 2wöchiger Gabe von Hydroxyzin bei einem Patienten leichter Juckreiz einstellte, der zur Absetzung des Medikaments zwang. WRIGHT, der ein sehr großes Krankengut zur Verfügung hatte, sah bei einem seiner Patienten nach Gabe von Hydroxyzin eine Urticaria, bei zwei weiteren Fällen ein Erythema multiforme und bei drei weiteren Kranken, die mit diesem Präparat behandelt wurden, ein erythematös-maculöses Exanthem auftreten. Sehr ausführlich berichten COHEN und COHEN von einem Kranken, der schon auf Meprobamat allergisch reagiert hatte, und bei dem sich auch während der Hydroxyzintherapie dermatologische Nebenwirkungen zeigten. Bei diesem Kranken kam es nach der ersten Dosis zu einem maculösen, nicht juckenden Ausschlag, der nach einer weiteren Dosis 4 Stunden später generalisierte. Damit verbunden war ein Oedem des Gesichtes, der Arme und Beine. Am zweiten Tag - das Medikament wurde nicht weitergegeben - zeigte sich bei der Klinikaufnahme ein maculös-papulöses Exanthem, die Haut der Innenseite der Schenkel und das Skrotum waren von leuchtend rot-brauner Farbe und juckten stark. Unter entsprechender Behandlung kam es zur Abheilung, so daß der Kranke nach 4 Tagen entlassen werden konnte.
Kontaktdermatitiden wurden in der durchgesehenen Literatur nicht erwähnt.
Von HARBER, LASHNISKY und BEAR wird mitgeteilt, daß das Chlorthiazin und das Hydrochlorthiazin (Atarax) photodynamisch wirken können. Sie sahen bei 4 Frauen, die mit diesem Medikament behandelt wurden, eine Photosensibilisierung eintreten. Darauf durchgeführte Testungen zeigten, daß das Licht der Wellenlänge zwischen 2 750 Å und 3 100 Å als auslösender Faktor in Frage kam.

3. Methaminodiazepoxid. Diese chemische Verbindung ist im Handel als "Librium" erhältlich und hat eine weite Verbreitung gefunden.



Das Methaminodiazepoxid ist ein Benzodiazepinderivat, dem die nebenstehende Strukturformel zukommt. Dabei handelt es sich um einmalige Synthese unter den Präparaten dieser Gruppe. Es handelt sich also um das 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd, welches in Form des Hydrochlorides vertrieben wird. Die Summenformel beträgt $C_{16}H_{14}ON_3CL \cdot HCl$; das Molekulargeträgt 336,21; der Schmelzpunkt liegt bei 212 -

218°C. Die Löslichkeit im Wasser beträgt 1 g/10 ml H_2O bei 20°C. Es ist ein farbloses, kristallines Produkt, das sich in Lösung unter Lichteinfluß verändert.

Klinische Effekte:

Der Angriffspunkt des "Librium" wird in der Formatio reticularis und deren Verbindungen zum Hypothalamus vermutet. Es ist ein psychotropes Präparat, dessen Anwendungsgebiet zwischen dem der Neuroleptica und Tranquillizer liegt; Es umfaßt also das sogenannte "Mittelfeld": funktionelle, psychosomatische und emotionelle Störungen. Es hat sich als wirksam erwiesen bei Befreiung von Angst und ihren psychischen Begleiterscheinungen, bei der Lösung übersteigerter psychischer und muskulärer Spannungszustände, bei der Dämpfung von Erregung, zur Herabsetzung der Reizbarkeit und Aggressivität, zur Behebung von Zwangsvorstellungen und Phobien, zur Lösung von Spasmen (vor allem des Magen-Darm-Traktes) emotioneller Genese.

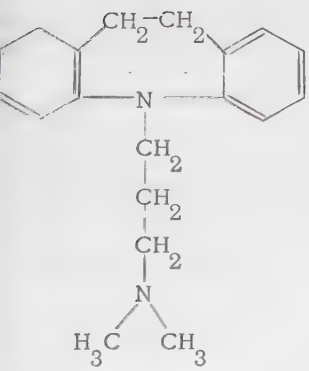
Nebenwirkungen des "Librium"

RECHENBERG und SPIEGELBERG, die über die Ergebnisse ihrer Behandlung mit "Librium" berichten, erwähnen, daß sie einmal ein leichtes papulöses Exanthem sahen. TOBIN, BIRD und BOYLE sahen bei einem ihrer Patienten - sie behandelten im ganzen 79 Patienten mit diesem Mittel - ein generalisiertes Exanthem. Weiterhin teilt CONSTANT, der dieses Medikament bei 75 Patienten anwandte, zwei Fälle von Nebenwirkungen mit. Bei diesen beiden, die gut auf "Librium" ansprachen, entwickelt sich eine Dermatitis, die in einem Falle die neuroleptische Therapie nutzlos machte.
Kontaktdermatitiden oder Photosensibilisierungen wurden nicht erwähnt oder beobachtet.

IV. ANTIDEPRESSIVA

Die Antidepressiva sind Substanzen mit stimmungshemmenden, antidepressiven, zuweilen auch antriebssteigernden Fähigkeiten, die sich jedoch nicht unmittelbar nach der Einnahme, sondern erst nach längerer, zuweilen mehrwöchiger Medikation entfalten. Sie haben einen sehr verschiedenartigen chemischen Aufbau. In letzterer Zeit hat man die Antidepressiva in zwei Gruppen, die Thymoleptica und Psychotonika, geteilt (LABHARDT). Dieser Einteilung wird aber von anderer Seite nicht gefolgt, da die klinischen Effekte dieser Pharmaka nicht wesentlich verschieden sind. Es sollen nun die Antidepressiva im einzelnen beschrieben werden, mit ihren klinischen Effekten und den geschilderten dermatologischen Nebenwirkungen.

1. Imipramin: Das Präparat ist im Handel als Tofranil erhältlich. Es handelt sich dabei um ein Iminodibenzylderivat mit folgender Strukturformel: N-(γ-dimethylamino-propyl)-iminodibenzylium. Die Summenformel beträgt $C_{19}H_{25}N_2Cl$; das Molekulargewicht 316,5; der Schmelzpunkt liegt bei 174 - 175°C. Das Imipramin bildet weiße Kristalle, die sich bei längerer Lichteinwirkung gelb-rötlich verfärben; es ist in Wasser leicht löslich, relativ leicht löslich in Alkohol und in Aceton schwer löslich. Vergleicht man das Imipramin mit den Phenothiazinen, so zeigt sich, daß das S-Atom durch $-CH_2-CH_2-$Gruppe ersetzt worden ist.



Klinische Effekte:

Das Imipramin wirkt im Sinne einer Hemmung der Erregungsübermittlung in den parasympathischen und, in geringem Grade, in den sympathischen Synapsen. Es hat außerdem noch analgetische, lokalanaesthetische und temperatursenkende Eigenschaften. Es wird verwendet bei dem Syndrom der vitalen Gehemmtheit endogen Depressiver und bei somatisch maskierten endogenen Vitalschwankungen.

Nebenwirkungen des Imipramin

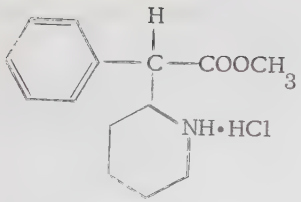
HEINRICH berichtet in einer tabellarischen Aufstellung, daß bei der Imipramintherapie gelegentlich Exantheme auftreten. Von mehreren Autoren, so von SCHMITT und KIELHOLZ, sowie BATTEGAY wird berichtet, daß ein Teil der Patienten über Trockenheit im Munde klagt. Von SCHMITT, sowie AZIMA und VISPO wurde ferner noch festgestellt, daß bei einigen Patienten eine vermehrte Schweißabsonderung auftrat. Auch GOLDMANN berichtet von Exanthemen unter der Behandlung mit Imipramin. HANSON und PUNELL sahen bei einem Patienten, der 3 Wochen lang mit Imipramin behandelt worden war, ein unkompliziertes Exanthem auftreten, das nach Absetzen des Medikamentes abheilte. SCHMITT beobachtete in seinem Krankengut dreimal ein Arzneimittelexanthem. KÜHN fand bei einigen seiner Kranken Erytheme, die zum Teil nur schmetterlingsförmig über der Nase und Wangen ausgebreitet waren, dann zum Teil in Form größerer ausgebreiteter Flecken auf den Extremitäten auftraten und in einzelnen Fällen fast urticarielle generalisierte Exantheme entstanden, die zum Abbruch der Therapie zwangen. KUNZ berichtet, daß es bei ihrem Krankengut sehr selten zu allergischen Hauterscheinungen kam, die sich meist in Form von flüchtigen urticariellen Exanthemen zeigten. In einem Fall beobachtete sie ein generalisiertes, hartnäckiges Exanthem, das zum Abbruch der Therapie zwang.

KIENHOLZ und BATTEGAY, die bei drei von 69 mit Imipramin behandelten Kranken, einen generalisierten Pruritus mit Erythem sahen, weisen darauf hin, daß diese Ausschläge bei zwei Patientinnen auftraten, die zusätzlich noch mit Insulin behandelt wurden. Sie bemerken ferner, daß auch noch etliche andere Patienten, die zeitweilig mit Insulin während der Imipramintherapie behandelt wurden, während dieser Zeit über einen leichten generalisierten Juckreiz klagten.

Kontaktdermatitiden wurden beim Krankenpflegepersonal nicht beobachtet.

KÜHN erwähnt, daß bei seinen Kranken, ähnlich wie bei der Behandlung mit Phenothiazinen, Photosensibilisierung gegen Sonnenlicht beobachtet worden ist. Er rät deshalb davon ab, die Patienten während der Tofranilbehandlung Sonnenbäder nehmen zu lassen.

2. Phenylpiperidylessigsäureester: Dieses Präparat ist als Ritalin im Handel.



Es hat die nebenstehende Strukturformel: Phenyl-piperidyl-(2)-essigsäuremethylester; die Summenformel $C_{14}H_{18}O_2N$; ist wasserlöslich und kommt in Form des Hydrochlorides in den Handel.

Klinische Effekte:

Das "Ritalin" wirkt im Sinne einer Anregung der Psychomotorik, hat eine Weckwirkung auf Narcotica, eine atemstimulierende Wirkung und zeigt eine mäßige, langanhaltende Blutdrucksteigerung mit Zunahme der Herzfrequenz. Es steigert den Antrieb und die elementaren Bewegungstriebe, wirkt schlaf- und müdigkeitshemmend und steigert vorübergehend die Leistung.

Nebenwirkungen des "Ritalin"

Bei einem von 14 mit "Ritalin" behandelten Kranken sahen KOUNTSKY, WESTENDORF und BRANSFORD eine generalisierte Urticaria, die zum Absetzen des Mittels zwang.

Weitere dermatologische Nebenwirkungen sind in der durchgesehenen Literatur nicht erwähnt, das auch daran liegen kann, daß das Präparat noch nicht lange im Handel ist, somit erst wenige klinische Erfahrungen bestehen.

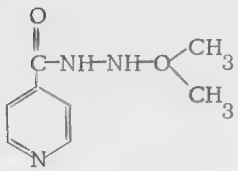
3. Hydrazinderivate:

Hierzu werden alle diejenigen Antidepressiva gerechnet, die in ihrem Molekülaufbau die Hydrazingruppe -NH-NH- enthalten haben. Es sind dies im einzelnen:

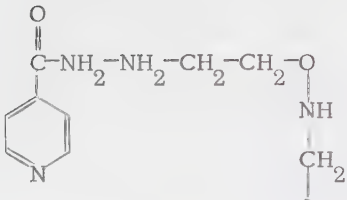
a) Carboxazid: Handelsbezeichnung Marplan
b) Iproniazid: Handelsbezeichnung Marsilid
c) Nialamid: Handelsbezeichnung Niamid
d) Phenelzin-Sulfat: Handelsbezeichnung Nardil
e) Phenylisopropylhydrazin: Handelsbezeichnung Catron oder Catroniazid (frühere Versuchsnummer JB-516).

Chemische und physikalische Eigenschaften:

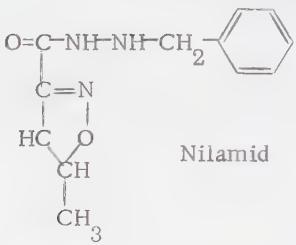
Da die einzelnen Präparate nur die Hydrazingruppe gemeinsam haben, sollen hier die Strukturformeln der fünf Medikamente vorgestellt werden.



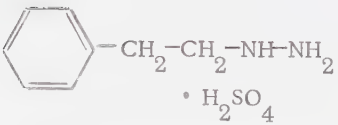
Carboxazid



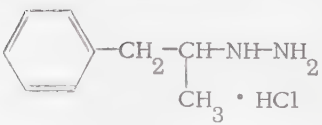
Iproniazid



Nilamid



Phenelzinsulfat



Phenylisopropylhydrazin

Beim Caboxazid handelt es sich um das 1-Benzyl-2-(5-methyl-3-isoazazolylcarbonyl)-hydrazin. Beim Iproniazid handelt es sich um das 1-Isonicotinyl-2-isopropylhydrazin, das als Phosphat geliefert wird. Dem Nialamid kommt die folgende Strukturformel zu: 1-[2-(Benzylcarbamyl)-aethyl]-2-isonicotinyl-hydrazin. Das Phenelzin-Sulfat hat die folgende Strukturformel: β-Phenyl-aethyl-hydrazin und wird in Form des Sulfates gehandelt. Dem Phenylisopropylhydrazin kommt die folgende Strukturformel zu: β-Phenyl-isopropyl-hydrazin. Es wird in Form des Hydrochlorides vertrieben.

Der Vollständigkeit halber sollen in einer Tabelle auch die Molekulargewichte und Summenformeln aufgeführt werden.

Klinische Effekte:

Diese fünf Präparate gehören zu den Monoaminoxydasehemmern (MAO). Corboxazid bewirkt in bestimmten Bereichen des Zentralnervensystems einen Anstieg der kreislauf- und stoffwechselaktiven Katecholamine (= Adrenalin, Noradrenalin), sowie des Serotonin. Seine Wirkung wird mit einer Hemmung, der diese Substanzen abbauenden Monoaminooxydasen in Zusammenhang gebracht. Sie äußert sich in Form einer Belebung des Affektbereiches, sowie einer Zunahme der psychomotorischen Aktivität. Das Präparat wird daher bei der Behandlung psychoneurotischer Zustände, bei welchen Depressionen im Vordergrund stehen, verwendet.

Name	Summenformel	Molekular-gewicht
Carborazid	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	231,2
Iproniazid	$C_9H_{13}N_3O$	179,1
Nilamid	$C_{16}H_{16}N_4O_2$	296,3
Phenelzin-Sulfat	$C_8H_{12}N_2$	136,2
Phenylisopropylhydrazin	$C_9H_{14}N_2$	150,2

Iproniazid wird bei endogenen Depressionen mit psychomotorischer Hemmung und Vitalitätsverlust, sowie bei ängstlichen Depressionen verordnet.
Nialamid ist zur Behandlung emotioneller und psychischer Störungen geeignet, bei denen das hervorragende Symptom Depression ist. Ebenso hat es sich bei psychoneurotischen und schizophrenen Depressionen bewährt.
Das Phenelzin-Sulfat wird bei der Behandlung von unkomplizierten erstmaligen depressiven Erkrankungen verwendet.
Phenylisopropylhydrazin hat ebenfalls eine antidepressive Wirkung, steigert die zentralnervöse Aktivität und hat sich bei der Behandlung von gewissen Depressionszuständen bewährt.

Nebenwirkungen der Monoaminoxydasehemmer

GOLDMANN sagt in einer tabellarischen Aufstellung von Nebenwirkungen, daß bei den MAO-Hemmern häufig Oedeme auftreten. TELLEZ, ESTAY und BRZOVIC berichten über 7 Fälle, bei denen Lid-, Bein- oder Knöchel-oedeme bei der Behandlung mit Iproniazid auftraten. Ebenfalls von AZIMA, DUROST, ARTHURS und SILVER werden bei zwei ihrer Patienten Oedeme gesehen. DARLING sah zweimal Oedeme, die in einem Fall gut auf Diuretica ansprachen, in dem anderen Fall aber zum Absetzen des Medikaments zwangen. CLARKE erwähnt, daß er bei seinen Kranken, die mit Phenelzin-Sulfat behandelt wurden, sehr häufig Oedeme sah. In einem Fall kam es sogar zu einem Glottisoedem mit Dyspnoe.
WARNER sah bei mehreren seiner Patienten, die er mit Phenelzin-Sulfat be-

handelte Purpura auftreten. Sie zwang aber nicht zum Absetzen der Therapie, sondern bildete sich unter fortgesetzter Behandlung wieder zurück. TELLEZ, ESTAY und BRZOVIC sahen bei 5 ihrer mit Iproniazid behandelten Patienten Dermatosen in Form von Pruritus und Urticaria. HOHEISEL fand bei einem seiner mit Carboxazid behandelten Patienten eine allergische Reaktion der Haut. Von SCHULTHEISS wird ein Fall von Überempfindlichkeit gegen Hydrazin mitgeteilt. Teste zeigten eine weitere Überempfindlichkeit gegen INH, so daß an die Möglichkeit einer gruppenspezifischen Reaktion auf die Hydrazinderivate gedacht werden muß. DOMINGUEZ, ORELLANA-ALCALDE und ETCHART sahen bei einem wegen Angina pectoris mit Phenylisopropylhydrazin behandelten Patienten nach Einleitung der Therapie eine urticarielle Hautreaktion auftreten. Da es bei Absetzen der Therapie zu erneuten Angina pectoris-Beschwerden kam, wurde weiter behandelt. Es entstand ein Ikterus, der Kranke starb. Die Autopsie ergab eine subacute, atrophische Hepatitis.
Kontaktdermatitiden oder Lichtdermatitiden wurden nach Gebrauch der Hydrazinderivate bisher nicht beschrieben.

V. DISKUSSION DER NEBENWIRKUNGEN

Oft stellen Erscheinungen an der Haut die ersten Zeichen einer Arzneimittelnebenwirkung dar. Werden sie frühzeitig genug erkannt, so kann dadurch weiterer Schaden für den Patienten vermieden werden. Nun ist aber das klinische Bild dieser Nebenwirkungen, wie aus der vorangehenden Aufstellung hervorgeht, in gewissen Grenzen uniform, da die Haut nur einen bestimmten Spielraum an Antwortreaktionen auf Reize, die sie treffen, hat; so daß von vornherein nicht gesagt werden kann, daß diese oder jene Reaktion auf ein bestimmtes Medikament zurückzuführen wäre. Oft wird es sogar bei der Ähnlichkeit von sogenannten toxischen Exanthemen mit eigenständigen dermatologischen Krankheitsbildern schwierig sein, zu entscheiden, ob es sich um eine Arzneimittelnebenwirkung handelt. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß Anpassungsstörung, Allergie und relative Überdosierung auf der Haut ähnliche oder gleichförmige Bilder hervorrufen, so daß man auch noch die Applikationsart des Medikamentes in Betracht ziehen muß. Darüber hinaus ist bei der "Arzneimittelunverträglichkeit" ganz generell zu prüfen, ob es sich um eine toxische oder um eine allergisch-hyperergische Reaktion handelt.

Für einen großen Teil der beschriebenen dermatologischen Nebenwirkungen von Psychopharmaka kann man sicherlich eine allergisch-hyperergische Genese annehmen, zumal, wenn sich die Reaktionen, wie bei zahlreichen mitgeteilten Fällen, reproduzieren lassen. Um die allergische Natur der Nebenwirkungen zu beweisen, sind Intracutan- und Epicutanteste vorgeschlagen worden. Jedoch sind diese zu unsicher, besonders bei den cutan-vasculären Erscheinungen; sie sind weder bei positivem noch bei negativem Ausfall sicher beweisend. Ein gutes Kennzeichen für eine allergische Reaktion ist das Eintreten der Reaktion nach einer bestimmten Zeit nach Beginn der Arzneimittelzufuhr. Während dieser Zeit, die mindestens 5-8 Tage beträgt, kommt es zur Sensibilisierung. Entzieht man nach Auftreten einer Eruption das Medikament, läßt das Exanthem abheilen und gibt dann später nach Abheilung eine kleine Menge des Medikamentes, so kommt es erneut zu einer u.U. heftigeren Reaktion. Dieser Expositionsversuch hat zwar die größte Aussagekraft, ist aber nicht ungefährlich; er wird deshalb nur in besonderen Fällen und unter Beachtung zahlreicher Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden können.

Dies sind also die typischen beiden Kennzeichen einer allergischen Reaktion: Bis zur erstmaligen Sensibilisierung muß eine bestimmte Menge des Medikamentes zugeführt sein, um die Antikörperbildung in Gang zu bringen. Bietet man einem sensibilisierten Körper dann erneut das Antigen an, so kommt es, da ja schon Antikörper gebildet sind, zu einer sofortigen Antwortreaktion. So-

mit sind alle die Reaktionen als allergisch-hyperergisch anzusehen, die nach einer längeren Therapie auftreten, die zum Absetzen des Medikamentes zwingen, und wo es bei erneuter Zufuhr zu einem Rezidiv kommt. Dies ist der wichtigste Unterschied zu den pharmakodynamischen Reaktionen.

Einen weiteren, wenn auch nicht unbedingt zuverlässigen Hinweis darauf, daß eine Arzneimittelnebenwirkung allergischen Ursprungs vorliegt, kann die Feststellung eines Schockfragmentes bieten. So kann z.B. ein gleichzeitig oder vorher auftretender Pruritus aufgefaßt werden.

Bei allen den Reaktionen, die nach einmaliger Gabe, wie sie z.B. beim Meprobamat beschrieben wurden, auftraten und auch nach erneuter Arzneizufuhr zu einem Rezidiv führten, muß man annehmen, daß der betreffende Organismus schon vorher gegen das Medikament oder aber im Sinne einer Kreuz-Sensibilisierung gegen einen chemisch ähnlichen Stoff sensibilisiert wurde.

Zu den klinischen Erscheinungsformen der allergischen Arzneimittelnebenwirkungen gehören die Kontaktdermatitiden und die cutan-vasculären Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Schockfragmenten einhergehen können. Die Erscheinungen, die am Gefäßbindegewebsapparat ablaufen, und nach peroraler oder parenteraler Beibringung eines Medikamentes auftreten, und die in Form der Kontaktdermatitiden ablaufenden Reaktionen, bilden die beiden Haupttypen allergischer Reaktionen an der Haut, zwischen denen Überschneidungen möglich sind. Da es keine Spezifität des klinischen Erscheinungsbildes gibt, - es kann nämlich derselbe Stoff bei verschiedenen Patienten verschiedene Hautveränderungen hervorrufen, oder es können verschiedene Medikamente beim gleichen Patienten morphologisch gleiche Hautveränderungen erzeugen - kann aus dem Aspekt einer Arzneimittelnebenreaktion kein Rückschluß auf die Art der auslösenden Substanz gezogen werden.

In der Literatur wurden Fälle beschrieben, bei denen die unter der Medikamentation auftretenden dermatologischen Nebenwirkungen trotz Weiterbehandlung mit reduzierter oder gleichbleibender Dosis abheilten, und es auch zu keinem Rezidiv kam. Dies wurde von den Phenothiazinen, den Thioxanthenen und dem Phenelzin-Sulfat berichtet. Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß es sich bei diesen Nebenwirkungen nicht um allergisch-hyperergische, aber auch nicht um pharmakodynamische Arzneimittelnebenwirkungen handeln kann.

Sie unterscheiden sich von den pharmakodynamisch bedingten Reaktionen dadurch, daß sie nur wenige mit dem Medikament behandelten Patienten betreffen und dadurch, daß sie vor allem erst nach einer bestimmten Zeit auftreten, wäh-

rend der das Medikament reaktionslos vertragen wurde. Von den allergisch-hyperergischen Reaktionen sind sie dadurch unterschieden, daß die Hautreaktionen trotz weiterer Behandlung abheilen kann, oder daß es nach Abheilung trotz erneuter Medikamentgabe nicht zu einem Rezidiv kommt.

Um diese Reaktionen zu erklären, kann man annehmen, daß es sich dabei um sogenannte "Spontandesensibilisierungen" handelt. Da diese Reaktionen aber sehr selten sind, kann man sie nicht allein zur Erklärung heranziehen.

Wenn man den von PIRQUETS geprägten Allergiebegriff in dem vollen ursprünglichen Sinne der "erworbenen Andersempfindlichkeit" gelten läßt und ihn nicht nur auf die allergisch-hyperergischen Reaktionen im Sinne der Antigen-Antikörperreaktionen beschränkt, ist es möglich, diese Reaktion zu erklären. Um eine Einschränkung des Allergiebegriffes zu vermeiden, hat LETTERER den Begriff der dysregulativen Allergie eingeführt, da eine eben erworbene Andersempfindlichkeit bei Wiederholung eines schon einmal normergisch beantworteten Reizes nicht über eine Antigen-Antikörperreaktion erfolgen kann. LETTERER sagt: "Die Änderung der Reaktionsqualität und -größe ist, wie die Potenz zu reagieren, eine Fähigkeit der lebenden Substanz überhaupt." Die dysregulative Allergie kann in einer vasculär, neural oder hormonal bedingten Regulationsänderung bestehen; somit kann die klinische Ausprägung derartig dysregulativ-allergischer Reaktionen unter sehr verschiedenen Bildern verlaufen. Die vorübergehende Natur der Störungen bei der dysregulativen Allergie ist keine regelmäßige und notwendige Erscheinung. Ein wesentliches Kriterium für diese Reaktion ist jedoch, daß der Organismus vorher schon auf den gleichen Reiz, also die Zufuhr des Medikamentes, normergisch reagiert haben muß.

Man muß die dysregulativ-allergischen Reaktionen auch noch von den pharmakodynamischen Arzneimittelwirkungen abgrenzen, da diese auftreten können, wenn es z.B. zu unbekannten kumulatorischen Effekten bei vorübergehend verzögerter Ausscheidung kommt. Dies spielt allerdings klinisch eine nicht so große Rolle, da es für den Patienten allein entscheidend ist, ob er auf ein Medikament allergisch-hyperergisch reagiert oder nicht.

Die dysregulativ-allergischen Vorgänge sind also im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß nach einer normergischen Latenzperiode eine Änderung in den Reaktionsäußerungen stattfindet. Diese Änderungen der Reaktionen können sowohl qualitativ anders, als auch quantitativ verstärkt und auch quantitativ abgeschwächt im Sinne einer Anpassung an den in Art und Stärke gleichbleibenden Reiz auftreten. Kommt es dann von seiten des Organismus zu einem Gegenspiele zu den dysregulativ-allergischen Reaktionen, so kann es zum Aus-

gleich dieser Reaktionen kommen; dadurch entsteht dann der vorübergehende Charakter der klinisch beobachteten Umstellungs- und Anpassungsreaktionen.

Bei den Lichtdermatitiden muß man unterscheiden zwischen den phototoxischen und den photoallergischen Reaktionen. Die Phototoxität gehört zu den nicht-allergischen Reaktionen, die man sowohl beim Menschen als auch beim Tier erzeugen kann, wenn man genügend große Mengen des Medikamentes und des Lichtes mit der auslösenden Wellenlänge auf die Haut bringt. Diese Lichtdermatitis ist also abhängig von der photosensibilisierenden Substanz auf der Epidermis (oder in der Cutis) und dem Licht derjenigen Wellenlängen, die vom Sensibilisator absorbiert werden. Das dadurch hervorgerufene Lichtexanthem ist demnach genau auf die belichteten Stellen beschränkt. Die photoallergischen Reaktionen sind keine normalen, obligatorischen Reaktionen, die bei allen behandelten Individuen auftreten können, sondern solche Reaktionen, die nur bei wenigen, dafür prädisponierten und sensibilisierten Personen auftreten. Die Photoallergien treten erst nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen auf, nachdem eine Sensibilisierung erfolgt ist. Sie lassen sich dann aber, wenn der Patient erst einmal sensibilisiert worden ist, meist innerhalb kürzester Zeit reproduzieren. Die Exantheme beginnen an den belichteten Stellen, können aber auch auf unbelichtete Partien übergreifen. Das Licht hat also vor allem auslösenden Charakter. Läppchenteste fallen in der Regel positiv aus.

Die bei den Phenothiazinen, den Diphenylmethanderivaten und beim Imipramin beschriebenen Lichtdermatitiden dürften allergisch-hyperergische Reaktionen sein. Sie kommen nur bei einem Teil der behandelten Patienten vor und zeigen keine Abhängigkeit von der zugeführten Arzneimittelmenge und der Zeit der Lichtexposition.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über dermatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka berichtet.

Die bei den Phenothiazinen auftretenden Nebenwirkungen kann man in pharmakodynamische "Nebenwirkungen", allergische Nebenwirkungen, die unter dem Bilde cutan-vasculärer Erscheinungen auftreten, die Kontaktdermatitiden und die Lichtdermatitiden einteilen. Es wird eine eigene Beobachtung, bei der es zu einer allergischen Reaktion in Form einer Urticaria gigantea und eines Exanthems auf "Megaphen" kam, mitgeteilt. Da bei späterer, erneuter Behandlung mit demselben Medikament eine neuerliche allergische Reaktion entstand, kann das Chlorpromazin als das auslösende Agenz angesehen werden.

Bei den Thioxanthemen und dem Rauwolfia-Alkaloid wurden bisher nur allergische Reaktionen, keine Kontaktdermatitiden oder Lichtdermatitiden beschrieben.

Die bei den Tranquillizer oder Ataraktika beschriebenen Nebenwirkungen sind folgende: beim Meprobamat treten die allergischen Erscheinungen entweder nach wenigen Stunden, nach wenigen Tagen oder erst nach Wochen während der Medikamenteneinnahme auf. Die Nebenwirkungen der Diphenylmethanderivate sind Exantheme und Oedeme; Beim "Librium" wurden ebenfalls vereinzelt Exantheme beobachtet.

Bei den Antidepressiva wurden allergische Reaktionen in Form von Exanthemen, Purpura und Oedemen beobachtet. Beim Imipramin wurde außerdem noch Photosensibilisierung festgestellt. Weiterhin ist zu beachten, daß eine gleichzeitige Insulintherapie begünstigend auf das Auftreten von allergischen Nebenwirkungen wirken kann.

Nicht immer wird sich sagen lassen, ob die Erscheinungen an der Haut allergischer Natur sind, und ob sie auf das gegebene Medikament zurückgeführt werden müssen.

Eine allergisch-hyperergische Genese muß man immer dann annehmen, wenn die ersten Erscheinungen nach einer gewissen Latenzzeit von fünf bis acht Tagen auftreten und sich dann schon nach einmaliger Gabe des angeschuldigten Medikamentes wiederholen lassen.

Für Reaktionen, die nur vorübergehender Natur sind und trotz der Gabe des Medikamentes abheilen oder bei erneuter Gabe des Pharmakon nicht wieder auftreten, wurde der Begriff der "dysregulativen Allergie" von LETTERER eingeführt.

Hauterscheinungen, zu deren Aufschießen Licht nötig ist, muß man einteilen in phototoxische und photoallergische Reaktionen. Die photoallergischen Reaktionen kommen nur bei einigen photosensibilisierten Patienten vor, während die phototoxischen Reaktionen bei allen behandelten Patienten auslösbar sind.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Argelander, H. Ein Behandlungsversuch mit Megaphen bei vegetativen Neurosen. Ärztl. Wschr. 9, 634, 1954

Arnold, O.H. Klinische Erfahrungen mit dem Neuroleptikum Truxal. Wien. med. Wschr. 109, 892, 1959

Azima, H., Durost, Dorothy Arthurs and A. Silver. The Effect of Ro-5-0831/1 (Marplan) in Depressive States. Am. J. Psychiat. 116, 453, 1959

Bahrs, Megaphenkontaktdermatitis, Hautarzt, 7, 266, 1956

Barthel, J.H. und K.W. Gerber. Erfahrungen mit einer kombinierten Neuroleptica Anwendung zur Therapie der Psychosen. Med. Mschr. 14, 305, 1960

Becker, F.T., M.G. Fredricks, J.F. Schmidt and J.L. Tuura. An Evaluation of Meprobamate in the Management of Dermatoses. A.M.A. Arch. Dermat. 77, 406, 1958

Benoist, F. Les reactions cutanées à la chlorpromazine, maladie professionelle. Acta Allergologica, 11, 58, 1957. Zit: Berufsdermatosen, 6, 45, 1958

Bernstein, Clearance and Salomon D. Klotz. Allergenicity of Tranquillizing Drugs. J.A.M.A. 163, 930, 1957

Bonnet, J., A. Davin und L. Coulier (Histologie H. Payan). Sensibilisierung nach Largactil mit bullöser Eruption nur auf der von der Sonne belichteten Hautseite. Zit: Dermat. Wschr. 142, 781, 1960

De Boucaud, Le Coulant, Texier, Tournial. Auftreten von Photosensibilisation bei mit hohen Dosen von Largactil behandelten Geisteskranken. Bul. soc. Franc. dermat. syph. Zit: Dermat. Wschr. 135, 231

Brachfield, Jonas and E. Cooper Bett. Stomatitis and proctitis as Manifestationes of Meprobamat Idiosyncrasy. J.A.M.A. 169, 1321, 1959

Burckhardt, W. Largactilekzeme mit photoallergischer Komponente. Dermatologica, 113, 307

Cahn, Milton M. and Erwin J. Lewy. Ultraviolet Light Factor in Chlorpromazin Dermatitis. A.M.A. Arch. Dermat. 75, 38, 1957

Calnan, C.D. Medikamentöse Lichtempfindlichkeit durch Chlorpromazin. Dritter Bericht über den XI. internationalen Dermatologenkongress vom 31. 7. - 6. 6. 57 in Stockholm. Symposion 7: Photoallergie. Hautarzt 9, 428

Carmel, M.J. and T. Dannenberg. Nonthrombocytopenic Purpura due to Miltown. New. Engl. J. Med. 255, 770, 1956, Zit: Brit. J. Dermat. 69, 194, 1957

Casalà, A.M. und M. Mendoza. Kontaktdermatitis bei Krankenschwestern nach Chlorpromazin. Arch. Argentinos des Dermat. Zit: Dermat. Wschr. 143, 77, 1961 und Z. Haut- u. Geschlkrkh. 106, 220, 1960

Clarke, J. Side-effects to Phenelzine (Nardil). Brit. Med. J. 1204, 1960

Cohen, Armand E. and Norman K. Cohen. Hypersensitivity following Ingestion of Hydrazine (Atarax) in a Meprobamate-sensitive Patient. J. Allergy, 29, 542, 1958

Constant, George A. Preliminary Report on the Use of a new Agent in Depression and Tension States. Dis. Nerv. Syst. 21, 37, 1960

Cordero, A.M., E.B. Molina, N.A. Vivot. Dermatitis durch Kontakt mit Chlorpromazin. Hautarzt 11, 308, 1960

Darling, Harry F. Isocarboxazid (Marplan) in Ambulatory Psychiatric Patients. Am. J. Psychiat. 116, 355, 1959

Davis, E. Idiosyncrasy to one Tablet of Meprobamate. Zit: J. Allergy, Allergy Abstr. 23, 37, 1958

Dickel, Herrmann A. and Henry H. Dixon. Inherent Dangers in Use of Tranquillizing Drugs in Anxienty States. J.A.M.A. 163, 422, 1957

v. Ditfurth, Holmar. Anwendungsmöglichkeiten des Megaphens in der psychiatrischen Klinik und Forschung . Nervenarzt, 26, 54, 1955

Doerr, R. Zusammenstellung der Dörr'schen Arbeiten, in Die Immunitätsforschung, Band VI, R. Doerr: die Anaphylaxie. Zit: Handbuch der Inneren Medizin von G.v. Bergmann, W. Frey, H. Schweigh, Band VI, 1: Hugo Kämmerer: Allergische Erkrankungen, S. 497 - 507

Dominguez, J.P., J.M. Orellana-Alcalde, M. Etchart. Tödlicher Verlauf einer Gelbsucht nach Catron-Medikamentation. Gastroenterology, 1, 69, 1962, Zit: D. Med. Wschr. 87, 1615, 1962

Dorn, Harry. Miltaun-Nebenwirkungen an der Haut. Z. f. Haut- u. Geschlkrkh. 22, 553, 1957

Eisenberg, Ben C. Role of Tranquillizing Drugs in Allergy. J. A.M. A. 163, 934, 1957

Enns, H., K. Hartmann, H. Hippius und H.E. Richter. Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. Arch. f. Psych. u. Z. Neurol. 197, 534, 1958

Zur ambulanten medikamentösen Dauertherapie remittierter Schizophrener. Med. Welt 1960, 1911

Epstein, John H. and Louis A. Brunsting. Topical Application of Chlorpromazine: It's Effect on the Erythem Response to Ultraviolett Light. J. invest. Dermat. 30, 91, 1958

Epstein, John H., Louis A. Brunsting, Magnus C. Petersen and Bert E. Schwarz. A Study of Photosensitivity Occuring with Chlorpromazine Therapie. J. invest. Dermat. 28, 329, 1957

Epstein, Stephan and Richard J. Rowe. Photoallergy and Photocross-Sensitivity to Phenergan. J. invest. Dermat. 29, 319, 1957

Ernst, E.M. and A.M. Snyder. Perphenazine in Nausea and Vomiting and Anxiety States. The Pensylvania Med. J. 61, 335, 1958

Falk, S. Martimer. Allergische Reaktionen bei Meprobamat. A.M. A. Arch. Dermat. 75, 437, 1957 Zit: Dermat. Wschr. 139, 151

Feer, H. Margit Fuchs und M. Strässle. Klinische Untersuchungen mit Chlorprothixin (Taractan). Schweiz. Med. Wschr. 90, 600, 1960

Flügel, F. Neuro-psychiatrische Erfahrungen über die Wirkung des Rauwolfiaalkaloides Reserpin. Med. Klinik 50, 509, 1955

Friedmann, Henry F. and Willard L. Marzelzat. Adverse Reactions to Meprobamate. J. A.M. A. 162, 628, 1956

Gäde, E.B. und K. Heinrich. Klinische Beobachtungen bei Megaphenbehandlung in der Psychiatrie. Nervenarzt 26, 49, 1955

Gentschy, E. Klinische Erfahrungen mit Meprobamat (Cyrpon). Med. Klinik 55, 1735, 1960

Goldmann, Douglas. Treatment of Psychotic States with Chlorpromazin. J. A.M. A. 157, 1274, 1955

Goldmann, Douglas. Pharmakologic Treatment of Depression. Dis. Nerv. Syst. 21, 1960

Gotlieb, Frederick J. Tranquillizers and Purpura hemorrhagica (Meprobamat). J.A.M.A. 161, 96, 1956

Granzer, E. Phenothiazinderivate in der Medizin. Med. Klinik 50, 1191, 1955

Hanson, L.C.F. und N.G. Punell. Behandlung depressiver Zustände im höheren Alter mit Imipramin (Tofranil). Nervenarzt, 32, 22, 1961

Harbor, A., M. Lashinsky and R.L. Bear. Photosensitivity due to Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide. New Engl. J. Med. 261, 1378, Zit: Brit. J. of Dermat. 72, 337, 1960

Heinrich, K. Probleme und Ergebnisse der Therapie endogener Psychosen mit neuen psychotropen Substanzen. Med. Welt 1961, 335

Hiob, Joachim, Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Psychosen mit Megaphen. Ärztl. Wschr. 9, 919, 1954

und Hans Hippius, Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut durch Megaphen. Ärztl. Wschr. 10, 501, 1955

Hoffet, H. und F. Cornu, Klinische Erfahrungen mit dem Thioxanthenderivat Ro 4-0403 (Taractan). Schweiz. Med. Wschr. 90, 602, 1960

Hoffmann, Theo, Tranquillizers. Med. Klinik 54, 323, 1959

Hoheisel, H.P. Zur Therapie psychomotorischer Hemmungszustände mit Marplan. Med. Mschr. 14, 666, 1960

Hollister, Leo E. Allergic reactions to tranquillizing drugs. Ann. Int. Med. 49, 17, 1958, Zit: Zntr. Haut. u. Gschlkrkh. 102, 190, 1958/59

Hovding, G. Berufsekzem durch Chlorpromazin. Tskr. Norske Laegeforg, 8, 250, 1956. Zit: Dermat. Wschr. 135, 21

Huriez, Cl. Graux, Fantan, Pruvot und P. Martin. Hautreaktionen auf Largactil. Zit: Dermat. Wschr. 131, 356

Ippen, H. Phenothiazin-Allergie. Med. Mschr. 13, 411, 1955, Zit: Berufsdermatosen, 7, 12, 1954

Jaeger, H. und A.H. Champius. Eruption an largactil, à type d'oedemé de Quincke. Dermatologica, 111, 241, 1955, Zit: Z.f. Haut u. Gschlkrkh. 94, 304, 1956

Jahnke, E. und E. le Beau. Psychiatrische Erfahrungen mit einem neuen Neurolepticum, Nervenarzt, 31, 545, 1960

Kent, Douglas A. Thioridazine. Brit. Med. J. 1960, 1888

Kielholz, P. und R. Battegay. Behandlung depressiver Zustandsbilder. Schweiz. Med. Wschr. 88, 763, 1958

Kinross-Wright, Vernon J. New Horizons in the Chemotherapy of Mental Disease. South African Med. and Scientific Congress, Sep. 1957. Zit: Med. Literatur "Merck" 1958/V, Nr. 400

Kositchek, Robert J. Reaktions to Meprobamate, J.A.M.A. 161, 644, 1956

Kountsky, C.D., F. Westendorp and P. Bransford. High Dosage Methylphenidate for Depression. Dis. Nerv. Syst. 21, 275, 1960, Zit: Ritalin 241

Krajewski, Theophil. Zur Kenntnis der Largactil-Nebenwirkungen der Haut. Z.f. Haut. u. Gschlkrkh. 18, 44, 1955

Die Largactil-Dermatosen und ihre Therapie. Z.f.Haut. u. Gschlkrkh. 20, 401, 1956

Kristanov, Ts., Al. Konstantinov and N. Tonkin. Occupational Dermatoses in the Production of Phenothiazine in Bulgaria. Izv.Inst.klin. obsc.Med. (Sofia), 3, 135, Zit: Zentr.Haut.u.Gschlkrkh. 106, 43, 1960

Kühn, R. Über die Behandlung depressiver Zustandsbilder mit einem neuen Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz. Med. Wschr. 87, 1135, 1957

Kühne, F. Über die Behandlung kindlicher Schlaf- und Verhaltungsstörungen mit Meprobamat. Münch. Med. Wschr. 102, 1885, 1960

Kunz, Inge. Zur medikamentösen Behandlung depressiver Syndrome mit Tofranil (G 22355). Ärztl. Wschr. 14, 332, 1959

Labhardt, F. Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie. Schweiz. Arch. Neu. Psych. 73, 338, 1954

Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis. Schweiz. Med. Wschr. 89, 76, 1959

Einige allgemeine und psychiatrische Gesichtspunkte zur Behandlung mit neuroleptischen Medikamenten. Schweiz. Gesellsch.f.Dermat.u. Venerol. "Collogicum Dermatologicum" v.24.4.55 in Bern. Zit: Dermat. Wschr. 153, 411

Landsteiner, J. of. Exper. Med. 64, 625 u. 717, 1936

Lauter, Hans. Die Psychiatrische Pharmakologie und ihre Stellung im Behandlungsplan endogener Psychosen. Münch. Med. Wschr. 104, 2236, 1962

Lehmann, H.E. Mittel zur Kontrolle und Behandlung psychomotorischer Erregungszustände. Nervenarzt, 25, 322, 1954

Leimgardt, H. und E. Kittel. Klinische Erfahrungen mit Mitaun. Med. Klinik. 52, 1271, 1957

Lemere, F. J.A.M.A. 160, 1431, 1956

Lewis, George M. and Herrmann H. Sawicky. Contact Dermatitis from Chlorpromazin. J.A.M.A. 157, 909, 1955

Lindemeyer, Largactil-Ekzem. Bericht: Österreichische Dermatologische Gesellschaft: Wissenschaftliche Sitzung v. 21.4.55 Zit: Dermat. Wschr. 132, 1049

Linke, H. Psychotrope Substanzen, Münch. Med. Wschr. 102, 995, 1960

Mahr, Annemarie. Cyrpon in der Kinderpsychiatrie. Med. Klinik. 52, 1670, 1957

Margolis, Leister H., Robert N. Butler and Ames Fischer. Nonrecurring Chlorpromazine Dermatitis. A.M.A. Arch. Dermat. 72, 72, 1955

Marley, Edward. Non-thrombocytopenic Purpura after Administration of Chlorpromazine hydrochloride. British Med. J. 32/II, 1126, 1956

Mcgee, Robert Ray. Drug reaction. J.A.M.A. 161, 1094, 1956

Moldenhauer, Berthold. Meprobamat in der Neuropsychiatrie. Ärztl. Wschr. 12, 545, 1957

Mullins, J. Fred, Irvin M. Cohen and Stanley Farrington. Cutaneous Sensitivity Reactions to Chlorpromazin. J.A.M.A. 162, 946, 1956

Noguer-Moré, S. Dermitis de contacto provocada par la chlorpromazine (Primeras abservaciones) Z.f.Haut.u.Gschlkrkh. 95 218, 1956

Nonce, Robert H., David B. Williams and Walter Rappaport. Reserpine (serpasil) in the Management of the mentally ill. J.A.M.A. 158, 11 1955

Pellerat, J. Étude des réactions cutanées au cours de certaines allergies medicamenteuses (Chlopromazin en particular). Zit: Z.f.Haut.u. Gschlkrkh. 98, 276, 1957

Pellerat, J., L. Bourgeouis und H. Rives. Über die Evolution von Berufsdermatosen durch Chlorpromazin. Bul.soc.franc.dermat.syph. 64, 417, 1957. Zit: Dermat. Wschr. 139, 371

Pflanz, W. Wie und wann verwende ich Psychopharmaca? Therap. Monat. 10, 307, 1960

Preising, R. und M.E. Landmann. Use of Perphenazine in Anxiety States and Hyperemesis. Am. Practitioner and Digest of Treatment, 9, 740, 1958

Ratschow, Max. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Hemmstoff der Phenothiazinreihe. Ärztl. Forschung, 12/I, 144, 1958

Ravn, Jörgen. Truxal, das neuartige Psychopharmacon, Wien. klin. Wschr. 72, 192, 1960

Rechenberg, H.K. und H.I. Spiegelberg. Behandlung des degenerativen Rheumatismus mit "Librium". Schweiz. Med. Wschr. 90, 1121, 1960

Robinson, jr. Harry M., Raymond C.V. Robinson and John F. Strahan. Hydrozine (Atarax) Hydrochloride in Dermatological Therapie. J.A.M.A. 161, 604, 1956

Ross, M.S. Arzneimittelexanthem nach Rauwolfia serpentina. Arch.Dermat. Syph. 75, 439, 1957. Zit: Dermat. Wschr. 139, 151

Rust, Walter. Erfahrungen mit Meprobamat. Therapie Gegenwart, 97, 1958

Schäpperle, Otto und Gerhard Schindewolf. Promazinbehandlung in der Psychiatrie. Nervenarzt, 30, 31, 1959

Schmalzl, N. Erfahrungen mit Truxal in der Inneren Klinik. Münch. Med. Wschr. 104, 2182, 1962

Schmidt, Eckardt. Erfahrungen in der Schlaftherapie, insbesondere bei nervösen Erschöpfungszuständen nach Neurosen. Med. Klinik, 52, 1267, 1957

Schmitt, Walter. Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem neuen Iminodibenzylderivat (Tofranil). Nervenarzt, 30, 5, 1959

Schön, Paul. Tierexperimentelle Untersuchungen über die photodynamische Wirksamkeit von Antihistaminsubstanzen, Phenothiazinderivaten sowie von Aminolaevulinsäure. Inaug.-Diss. Hamburg 1957

Schultheiss, Eberhard. Überempfindlichkeit gegenüber Hydrazin. Berufsdermatosen, 7, 131, 1959. Zit: Z.Haut.u.Gschlkrkh. 106, 49, 1960

Schulz, K.H. und W.P. Herrmann. Allergische Kontaktdermatitis durch Megaphen. Hautarzt, 6, 542, 1955

A. Wiskemann und K. Wulf. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die photodynamische Wirksamkeit von Phenothiazinderivaten, insbesondere Megaphen. Arch. klin. exp. Dermat. 202, 285, 1956

Schuppli, R. Discussion zu F. Fenchio: Ekzeme di Largactil. Dermatologica, 110, 45, 1955

Selling, Lowell S., P.H. Orlando. Clinical Study of New Tranquillizing Drugs, Use of Miltown. J.A.M.A. 157, 1594, 1955

Serville, R.H. Chlorpromazindermatitis in Nurses. Brit. J. Dermat. 68, 322, 1956

Shanon, J. A Dermatologic and Psychiatric Study of Perphenazine (Trilafon) in Dermatology. Am. Med. Association. Arch. Dermat. 77, 119, 1958

E. Davis and O. Hain. Non-Recurring Athrombocytopenic Purpura following Chlorpromazine. Dermatologica, 114, 101

Sidi, E., M. Hincky and Mrs. A. Cervais. Allergic Sensitation and Photosensitation to Phenergan Cream C: Phenergan and Largactil. J. invest. Dermat. 24, 345, 1955

Staehelin, J.E. und P. Kielholz. Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen. Schweiz. Med. Wschr. 84, 581, 1954

Stevanovic, Danilo. Drug Eruptions Due to Meprobamat. Dermatologica, 118, 168, 1959

Stirska, J. und J. Stepan. Reserpinvergiftung bei Kleinkindern. Deut. Med. Wschr. 82, 1963, 1957

Stöwsand, D. Erfahrungen mit einem Thioxanthem-Präparat in der Psychiatrie (Taractan). Med. Welt. 1961, 197

Stround, J.M. Drug Eruptions due to Meprobamate. New Engl. J. Med. 256, 354, 1957. Zit: Brit. J. Med. 69, 373, 1957

Sussmann, R.M. and P. Summer. Jaudince Following the Administration of 5M Mg of Chlorpromazine. New Engl. J. Med. 253, 499, 1955. Zit: J. Allergy (All. abstr.) 27, 56, 1956

Tellez, A., M. Estay und J. Brzoviz. Über die Behandlung depressiver Zustandsbilder mit Marsilid. Med. Klinik. 54, 2303, 1959

Tilley, R.F. Contact Dermatitis from Chlorpromazin hydrochloride. New. Engl. J. Med. 255, 1046, 1956

Tobin, Joseph, Ivan F. Bird and Daniel E. Boyle. Preliminary Evaluation of Librium (Ro 5-0690) in the Treatment of Anxiety Reactions. Dis. Nerv. Syst. 21, 11, 1960

Tölle, Rainer. Indikationen des Perazin (Taxilan) und die Psychopathologie seiner Wirkungen bei endogenen Psychosen

Usdin, G.L. Anwendung des Promazin in der psychiatrischen Praxis (Versuchsreihe an 30 Patienten). J. Louisiana State Med. Soc. 108, 251, 1956

Wachsmuth, Rolf. Psychovegetative Umstimmungsbehandlung mit Phenothiazinderivaten, insbesondere in der Psychiatrie. Ärztl. Forschung 9/I, 261, 1955

Warner, William R. Phenalzine (Nardil). Brit. Med. J. 1960, 344

Weirede, K. Medikamentöse Dermatitis unter Meprobamatbehandlung. Tskr. Norske. Laegeforg. 15, 726, 1958, Zit: Dermat. Wschr. 142, 1207, 1960

Weirich, E.G. Neuroplegica in der Dermatologie. Med. Welt, 1961, 914

Wright, Wayne. Use of Tranquillizers in Dermatology. (Dermatological Reactions from Tranquillizers) J. A. M. A. 171, 1642, 1959

Wulf, Experimentelle Untersuchungen zur photodynamischen Wirksamkeit einiger praktisch bedeutsamer Phenothiazinderivate. Dermat. Wschr. 135, 475

Yang, K.L. Occupational dermatitis among workers in the manufacture of Chlorpromazine and promazine. Proc. U. internat. Congr. Dermat. Stockholm, 1957, 2, 370, 1960, Zit: Zentr. f. Haut. u. Gschlkrkh. 108, 134, 1960/61

Zingell, Klaus. Experimentelle Untersuchungen zur Feststellung des auslösenden Spektralbereiches bei photodynamischen Reaktionen durch Phenothiazinderivate und Antihistaminika an Paramaecien. Inaug. Diss. Hamburg 1957

Herrn Professor Dr. med. W. Schneider danke ich an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dozent Dr. med. Adam bin ich für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Ausarbeitung zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 23. 6. 1937 wurde ich, Paul Wilhelm Klaus Brandes, als zweites Kind von fünf Kindern des Dr. med. Albert Brandes, Facharzt für Orthopädie, und seiner Ehefrau Brunhilde, geborene Wagenführ, in Berlin-Charlottenburg geboren. Durch die Wirren des Zweiten Weltkrieges wurden wir nach Siegen in Westfalen verschlagen, wo ich am 1. 3. 57 am Städtischen Gymnasium im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1957 immatrikulierte ich mich in Würzburg und begann mit dem Studium der Biologie. Nach drei Semestern ging ich im Wintersemester 1958/59 nach Mainz und begann dort mit dem Studium der Medizin. Nach dem WS 58/59 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach zwei weiteren Semestern, Ende des WS 59/69, die ärztliche Vorprüfung. Darauf studierte ich im ersten klinischen Semester in München und vom WS 60/61 an in Tübingen. Nach dem SS 61 verließ ich Tübingen, um mein Studium in Würzburg zu beenden. Ende Juli 1963 bestand ich die ärztliche Hauptprüfung.